

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

1051

T H E S E

pour le DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Jacques RONDIER

Interne des Hôpitaux de PARIS

Né le 1er Février 1939
à Châteaumeillant (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

1969

GOUTTE ET HYPERLIPIDEMIES

Président : Professeur F. DELBARRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552201_0005

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1969

T H E S E

pour le DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat



par

Jacques RONDIER

Interne des Hôpitaux de PARIS

Né le 1er Février 1939
à Châteaumeillant (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le 1969

GOUTTE ET HYPERLIPIDEMIES

Président : Professeur F. DELBARRE

UNIVERSITEIT DE NEDERLANDSE INDIE

1941

1941

1941

1941



1941

1941

1941

1941

1941

1941

1941

PLAN

I - Introduction - Historique.

II - Données bibliographiques.

A - Les hyperlipidémies (Rappel)

B - Hyperlipidémies et dyspurinie.

- . Fréquence et type des anomalies lipidiques observées chez les gouteux.
- . Fréquence de l'hyperuricémie et de la goutte chez les sujets ayant une hyperlipidémie.
- . Renseignements fournis par l'analyse des observations de malades présentant à la fois une goutte et une hyperlipidémie qui ont fait l'objet d'une publication détaillée.
- . Corrélations entre la valeur de l'uricémie et le taux sanguin des différentes fractions des lipides circulants de chaque sujet dans la population générale et dans les populations de malades.

III - Travail personnel

A - Matériel et méthode

B - Renseignements fournis par l'étude des principales fractions des lipides circulants de 77 goutteux de sexe masculin :

- 1 - Présentation des données recueillies.
- 2 - Résultats comparés de l'étude des principales fractions des lipides circulants de 77 goutteux et de 83 témoins sains de sexe masculin.

- . La cholestérolémie.
- . Le taux des Triglycérides
- . Le taux des Phospholipides
- . Fréquence comparée des hyperlipidémies chez les témoins et les goutteux.
- . Influence de l'âge des sujets dans les 2 groupes étudiés sur les résultats obtenus.

- 3 - Etude des coefficients de corrélation entre le taux des principales fractions des lipides circulants et divers autres paramètres recueillis chez les goutteux.

- 4 - L'association d'une goutte et d'une hyperlipidémie mérite-t-elle d'être considérée comme une entité ayant une certaine individualité ?

- . Analyse factorielle.
- . Etude comparée des principales caractéristiques de la maladie goutteuse, des tares ou des troubles métaboliques associés et de la fréquence de l'artériosclérose chez les goutteux hyper et normo lipidémiques.

C - Renseignements fournis par l'étude de l'uricémie de 33 sujets atteints d'hyperlipidémies idiopathiques.

- 1 - Chez les 17 sujets présentant une hyperlipidémie de type III ou de type IV.
- 2 - Chez les 16 sujets présentant une hyperlipidémie de type II.

D - Etude plus détaillée des observations de 10 cas d'association entre une goutte et une hyperlipidémie sévère.

IV - Confrontation de nos résultats aux données de la littérature.

V - Synthèse et essai d'interprétation des faits observés.

VI - Conclusions.

I

INTRODUCTION - HISTORIQUE

Depuis que HUCHARD (52), en formulant son aphorisme " La goutte est aux artères ce que le Rhumatisme est au coeur " nota le premier, en 1884, la fréquence de l'artériosclérose chez les goutteux, de nombreux auteurs ont, en dépit de publications donnant une opinion inverse, confirmé cette notion.

L'enquête de FRAMINGHAM notamment, qui a porté sur plus de 2.000 sujets suivis pendant 10 ans, a fourni récemment d'importants arguments pour admettre que les goutteux sont plus exposés que les autres sujets à l'athéromatose artérielle et à ses complications notamment coronariennes (47).

D'autre part, des faits anatomiques, épidémiologiques, cliniques et expérimentaux irrécusables démontrent , on le sait, l'existence de liens entre les hyperlipidémies et l'athéromatose.

Ce trait commun entre Goutte et Hyperlipidémies incite à soulever le problème de l'existence éventuelle de liens entre les troubles métaboliques qui les caractèrisent et à s'intéresser à leurs associations.

Bien qu'un nombre considérable de travaux soit consacré chaque année d'une part à la goutte et à l'hyperuricémie, d'autre part aux hyperlipidémies, les publications traitant de leurs associations restent assez peu nombreuses dans la littérature.

- Pendant très longtemps, les rapports entre hyperuricémie et hypercholestérolémie ont été seuls étudiés.

. HUTCHINSON semble avoir été le premier à aborder le sujet lorsqu'il rapporta en 1889 un cas de goutte associé à une xanthomatose (53).

. Puis CHAUFFARD et TROISIER en 1921 (26) et MJASSNIKOW (78) quelques années plus tard, notèrent une élévation fréquente de la cholestérolémie des gouteux, notion qui fut confirmée par la suite par quelques autres auteurs (dont on trouve la liste dans le travail de MARINOFF (74) qui, en 1962 fait une revue de la littérature sur ce sujet) et qui fut longtemps considéré comme acquise.

. WOLFSON et Coll. (105) furent les premiers , en 1949, à la mettre en doute et plusieurs travaux récents n'ont pas mis , au terme d'analyses statistiques rigoureuses, de différences très significatives entre la cholestérolémie moyenne des gouteux et celle des témoins.

. Parallèlement, ADLERSBERG en 1949 (1), puis HARRIS-JONES (49) en 1957, notent une fréquence anormale de l'hyperuricémie chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie essentielle.

. En 1966, FREDIRICKSON (37) admet encore cette notion en citant les 2 travaux précédents dans la dernière édition de " The Metabolic Basis of inherited diseases".

Cependant, les travaux récents de BERKOWITZ (14) (1964) et de JENSEN (1966) (55) semblent étayer une opinion inverse.

- Bien plus récemment, quelques années après l'avènement d'une technique relativement facile et sûre de dosage des triglycérides, plusieurs auteurs ont étudié les rapports existant entre hyperuricémie et hypertriglycéridémie :

. FELDMANN et WALLACE en 1964 (36) semblent avoir été les premiers à noter une élévation significative de la triglycéridémie moyenne et une fréquence anormale des hypertriglycéridémies chez les goutteux par rapport à celles des témoins.

. Quelques mois plus tard, le travail de BERKOWITZ (14) confirme cette notion en y ajoutant celle de l'existence d'une fréquence significativement élevée de l'hyperuricémie chez 50 sujets ayant une hypertriglycéridémie, notion que vient de confirmer une récente étude de STREJCEK (101).

. Les travaux de BARLOW (1966) (6) et de BENEDEK (1967) (13) confirment également la fréquence anormalement élevée de l'hyperlipémie chez les goutteux.

- Enfin, en 1966, CAMUS (23) présente 6 cas réalisant l'association d'une goutte, d'un diabète et d'une hyperlipidémie qu'il désigne sous le terme de trisyndrome métabolique en mettant l'accent sur la gravité des complications vasculaires observées dans ces observations.

En 1967, MATHIEU J. consacre sa thèse aux associations entre " La goutte et les hyperlipidémies majeures" (75).

- Il reste à citer :

• Quelques rares publications consacrées à l'étude des béta lipoprotéines chez les goutteux, dont les résultats sont contradictoires, et qui ne revêtent guère d'intérêt, l'électrophorèse lipidique conventionnelle sur papier n'étant considérée actuellement que comme un test d'étude grossier des hyperlipidémies dont les données sont nettement inférieures à celles d'un simple dosage des triglycérides joint à celui du cholestérol.

• Quelques publications consacrées à l'étude de l'uricémie au cours d'affections donnant une hyperlipidémie secondaire :

- Hypothyroïdie (LEEPER, 1960) (67)
- Artériosclérose (SALVINI et VERDI , 1959) (95) (GERTLER , 1951) (42) .
- Suites immédiates d'un infarctus du myocarde (KOHN et PROZAN , 1959) (63) .
- Glycogénèse hépatique (HOWELL , 1965) (51) .

- Enfin, d'assez nombreuses enquêtes épidémiologiques se sont efforcées de préciser les corrélations dans la population générale de l'uricémie et des différentes fractions des lipides circulants entre elles et avec d'autres facteurs : données qui peuvent être précieuses pour aborder une étude critique des associations entre Dyspurinie et Hyperlipidémie.

L'association entre Goutte ou hyperuricémie et troubles du métabolisme des lipides a donc été signalée dans la littérature avec une fréquence qui, au moins pour certaines formes d'hyperlipidémies, semble dépasser celle d'une simple coïncidence.

Néanmoins, de nombreuses incertitudes persistent :

. Quant à la fréquence exacte de toutes ces associations, car le nombre et l'ampleur des enquêtes systématiques effectuées à ce sujet restent relativement restreints ;

. Quant au type précis des hyperlipidémies rencontrées en association avec la Goutte en raison de la très récente évolution des idées sur la classification de celles-là ;

. Enfin, l'origine et la signification de ces associations demeurent complètement obscures.

C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant de tenter d'apporter une contribution à l'étude de ces problèmes :

- en essayant de faire une synthèse des données fournies sur ce sujet par la littérature ;

- et en donnant les résultats d'un travail personnel comportant :

. l'analyse des renseignements fournis par l'étude du métabolisme lipidique de 77 goutteux non sélectionnés de sexe masculin et par celle de l'uricémie de 33 sujets atteints d'hyperlipidémies idiopathiques.

et l'étude un peu plus détaillée des observations de 10 malades présentant à la fois une goutte et une hyperlipidémie sévère.

I I

D ONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Après un rappel de la symptomatologie des différents type d'hyperlipidémies qu'il n'est pas possible de rendre absolument exhaustif dans le cadre de ctte étude, nous essaierons de donner un aperçu des notions actuellement acquises sur les associations de la goutte et de l'hyperuricémie avec les différents types d'hyperlipidémies en regroupant les données de toutes les publications consacrées à ce sujet que nous avons pu trouver dans la littérature.

A - LES HYPERLIPIDEMIES ou

HYPERLIPOPROTEINEMIES

Bien des données nouvelles sont venues depuis quelques années enrichir et remanier nos conceptions traditionnelles sur les Hyperlipidémies. L'avènement de nouvelles techniques d'investigation a, en effet, permis de connaître avec plus de précision leur formule biologique et de proposer en fonction de celle-ci une nouvelle classification individualisant 5 types d'Hyperlipidémies possédant des caractères cliniques et évolutifs qui leur sont propres et, semblant correspondre, la plupart du temps, à des troubles métaboliques distincts.

On désigne sous le nom d'Hyperlipidémies -(ou d'Hyperlipoprotéinémies) toutes les augmentations dans le sang d'une ou plusieurs fractions des lipides circulants (triglycérides, cholestérol et ses esters, ou plus accessoirement phospholipides et acides-gras non esterifiés), indépendamment de la qualité de la surcharge lipidique dominante. Les taux normaux des différentes fractions lipidiques varient sensiblement en fonction de l'âge des sujets, pour certaines d'entre elles, et des méthodes de dosages employées (la relative imprécision de quelques unes ne permettant pas de tenir compte de variations limites). Schématiquement, on peut considérer comme pathologique un taux de lipides totaux supérieur à 9 g 0/00, un taux de cholestérol supérieur à 3 g 0/00 et un taux de triglycérides supérieur à 2 g 0/00.

Les hyperlipidémies peuvent être classées en 2 groupes selon leur étiologie et, comme nous l'avons vu, en plusieurs types en fonction de leur formule biologique.

En fonction de l'étiologie, il convient de distinguer :

- les hyperlipidémies secondaires à diverses affections caractérisées qui les induisent selon des mécanismes physiologiques variés : elles se caractérisent par leur disparition sous l'effet du traitement de la maladie causale lorsqu'il est possible.

- et les hyperlipidémies primaires ou idiopathiques qui sont le plus souvent familiales, génétiquement transmises et résultant d'une erreur innée du métabolisme des fractions lipidiques ou des mécanismes de clarification du sérum.

La discrimination entre ces 2 groupes d'hyperlipidémies repose à la fois sur la recherche systématique des affections susceptibles d'induire une hyperlipidémie secondaire dont la symptomatologie est souvent, d'ailleurs, bien apparente et sur le résultat de l'enquête familiale qui, devant une hyperlipidémie en apparence primitive, en révèle souvent la transmission héréditaire.

En fonction de leur formule biologique, on distingue depuis les travaux de FREDRICKSON , 5 types d'hyperlipoprotéïnémies (37):

a) les tests biologiques ayant un intérêt pour leur identification sont par ordre de complexité croissante :

- l'examen de l'aspect du sérum à jeun contrôlé à l'état frais ;
- le dosage du cholestérol total ;
- et le dosage des lipides totaux qui peuvent être pratiqués dans n'importe quel laboratoire ;
- le dosage direct des triglycérides par la technique de VAN HANDEL et ZILVERSMIT qui est destiné à rentrer de plus en plus dans la pratique courante, tandis que le dosage des phospholipides reste, sauf cas particuliers, assez peu informatif.

- Enfin, diverses méthodes qui permettent l'identification des lipoprotéines assurant le transport des graisses dans le sang. Elles ne peuvent être pratiquées que dans des laboratoires très spécialisés et sont, loin d'être toutes nécessaires dans l'immense majorité des cas. Parmi celles-ci :

• l'électrophorèse sur papier des lipoprotéines sensibilisée par addition de sérum-albumine selon la technique de Lees et Hatch, est sûrement la plus employée en raison de sa relative simplicité.

Elle permet de séparer 4 types de lipoprotéines :

les chylomicrons qui restent au point de dépôt du sérum,

les bêta-lipoprotéines qui migrent le moins, les pré-

bêta-lipoprotéines qui migrent en avant des bêta-

lipoprotéines et les alpha -lipoprotéines qui migrent

le plus rapidement.

Ses données ont servi de base à l'établissement des 5 classes d'Hyperlipidémies que nous allons décrire.

- L'électrophorèse en gel d'amidon met en évidence après un repas gras 2 pics de particules : les particules primaires ou chylomicrons, dans la zone des alpha-2 globulines, et les particules secondaires dans la zone des bêta-globulines (ces 2 types de particules correspondent à la bande unique de chylomicrons individualisée par l'électrophorèse sur papier) ;

de plus existent chez certains hyperlipémiques des particules tertiaires ou lipomicrons, migrant dans la zone des pré-bétalipoprotéines (37)?

- Parallèlement, le test de floculation dans un gradient de 0 à 5 % de polyvinyl-pyrrolidone, ou test de Gordis, permet de séparer après 16 heures d'étuve à 37° une bande supérieure de particules primaires et un sédiment inférieur de particules secondaires tandis que les particules tertiaires sédimentent ou sont étalées sur toute la hauteur séparant ces 2 bandes.

On a montré que les particules primaires ou les chylomicrons individualisés par l'électrophorèse sur papier contenaient des glycérides d'origine exogène tandis que les lipomicrons (ou les pré-bétalipoprotéines) étaient essentiellement d'origine endogène et alors que les particules secondaires isolées par l'électrophorèse en gel d'amidon auraient à la fois une origine exogène et endogène.

- L'ultra-centrifugation préparatrice et analytique permet de distinguer : les lipoprotéines de haute densité (densité > 1063) qui correspondent aux α -lipoprotéines et les lipoprotéines de basse densité (< 1063) qui peuvent être scindées en 3 groupes importants correspondant : aux bétalipoprotéines (sf 0 à 12 densité 1019 à 1063),

aux pré-Béta-lipoprotéines (sf 20 à 400 ou davantage, densité < 1006) parfois appelée lipoprotéines de très basse densité et aux chylomicrons (densité > 1006 sf > 400).

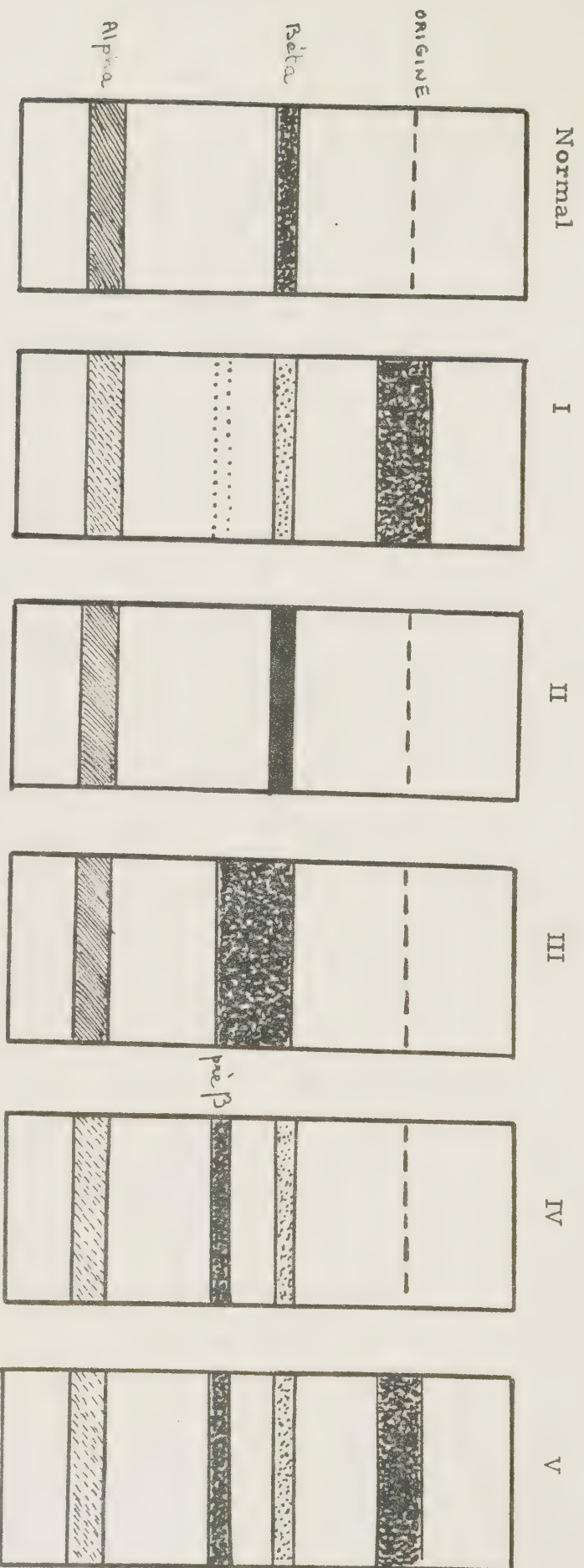
- enfin, le dosage quantitatif "in vitro" de l'activité lipoprotéine - Lipase, selon la technique de FREDRICKSON, constitue une dernière source de renseignements.

b) L'aspect de l'électrophorèse et la formule biologique des 5 types d'hyperlipoprotéïnémie sont résumés dans les tableaux suivants.

Type	I	II	III	IV	V
Dénomination	Hyperchylomicronémie	Hyper-béta-lipoprotéïnémie	Hyper-béta et pré β lipoprotéïnémie.	Hyper-pré-béta-lipoprotéïnémie	Hyperlipoprotéïnémie avec excès de pré β lipoprotéïnes et de chylomicrons.
Aspect du sérum.	Lactescent	Clair	Trouble	Trouble ou lactescent	Trouble ou lactescent.
Cholestérol	$\uparrow \pm$	$\uparrow \uparrow \uparrow$	$\uparrow \uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$
Triglycérides	$\uparrow \uparrow \uparrow$	N	$\uparrow$	$\uparrow \uparrow \uparrow$	$\uparrow \uparrow \uparrow$
Electrophorèse	Chylomicrons α et β lipos parfois discrète pré β	$\uparrow \uparrow \beta$ lipoprotéïnes.	Broad β (ou $\uparrow \beta$ + pré β ?)	Pré $\beta \uparrow \uparrow \uparrow$ α et β souvent $\downarrow$	Chylomicrons + pré β α et β un peu $\downarrow$
Particules séparées par électrophorèse en gel d'amidon ou test de Gordis.	Particules primaires et secondaires	Peu ou pas de particules présentes	?	Lipomicrons (particules tertiaires).	Particules primaires, secondaires et lipomicrons.
Ultra-Centrifugation	100 à Sf 400 $\uparrow$ d < 1006	Sf 0-12 $\uparrow \uparrow \uparrow$ d 1019 à 1063	Sf 0-12 $\downarrow$ Sf 12-100 $\uparrow \uparrow$	Sf 20-400 $\uparrow \uparrow \uparrow$ d < 1006	Sf 20-400 $\uparrow$
Activité lipoprotéine-lipase in vitro.	Basse	Normale	Normale	Normale	Normales ou basses

Tableau n° 2 - Formule biologique des 5 types d'hyperlipoprotéïnémies (d'après FREDRICKSON (38)).

Tableau n° 1 : Aspect de l'Electrophorèse (selon la technique de Lees et Hatch) dans les 5 types d'hyperlipoprotéïnémies



Présence avant la bande des bétalipoprotéïnes d'une trainée importante de chylomicrons

Accentuation de la tonalité de la bande des bétalipoprotéïnes.

Elargissement de la bande des bêta s'étendant jusqu'à une bande de pré-béta (Broad bêta, bande de lipoprotéïnes).

Bande de pré-bétalipoprotéïnes (diminution fréquente des alpha et bêta lipoprotéïnes).

Bande de chylomicrons, bande de prébétalipoprotéïnes. Bandes des alpha et bêta lipoprotéïnes un peu faibles.

Aspect de l'electrophorèse sensibilisée des lipoprotéines
chez le sujet et dans les 4 premiers types d'hyperlipi-
démies (reproduction de photographies correspondant au
schéma ci-contre).

I - LES HYPERLIPIDEMIES PRIMITIVES

1 - L'hyperlipoprotéinémie de type II ou hyper-bétalipoprotéinémie sera envisagée en premier lieu, car sa symptomatologie diffère sensiblement de celle des autres types d'hyperlipoprotéinémies.

Elle correspond à la xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (XTHF) et à l'hypercholestérolémie essentielle sans xanthome qui en représente la forme mineure.

- Fréquence et âge de début :

L'hyperbétalipoprotéinémie est la forme la plus fréquente des différentes variétés d'hyperlipidémies héréditaires ; sa prévalence qui ne peut pas encore être fixée avec certitude pourrait atteindre 2 ou 3 % dans la population générale.

La maladie peut être découverte à n'importe quel âge, les anomalies biologiques apparaissant en règle dès le très jeune âge bien que leur expressivité soit sans doute ultérieurement renforcée par l'augmentation habituelle chez tous les sujets de la cholestérolémie en fonction de l'âge.

- les signes cliniques, comportent essentiellement :

les xanthomes tendineux, les autres dépôts extra-vasculaires de cholestérol et les signes d'infiltration du système cardio-vasculaire .

- les xanthomes tendineux constituent le signe le plus caractéristique de la maladie :

Nécessaires pour porter le diagnostic de XTHF, ils sont pratiquement pathognomoniques des hyperlipoprotéïnémies de type II (ou de type III pour Fredrickson) (37).

Ils se présentent sous l'aspect de tuméfactions bien visibles ou seulement palpables des tendons dont l'examen doit montrer la solidarité avec tous les mouvements de ces derniers lors de leur mobilisation.

Ils siègent électivement au niveau des tendons d'Achille et des tendons extenseurs des mains, au voisinage des articulations métacarpophalangiennes, plus rarement sur les tendons extenseurs des orteils, les tendons sus et sous -rotuliens, les tendons tricipitaux et les tendons fléchisseurs des mains.

Leur fréquence augmente avec l'âge des sujets.

- Les autres dépôts extra-vasculaires de cholestérol comprennent :

. Les xanthomes sous périostées qui sont parfois difficiles à distinguer des précédents car ils sont développés au point d'insertion osseuse des tendons notamment au niveau de la tubérosité antérieure du tibia ou plus rarement au niveau des têtes olécraniennes ou des bases phalangiennes.

. Les xanthomes cutanées, dont le xanthélasma constitue l'aspect le plus fréquent, bien que ni constant ni spécifique ; d'autres xanthomes cutanées plans peuvent être présents sous forme de plaques jaunâtres parfois étendues, sur le cou, les épaules, le dos ou les extrémités ; ainsi que plus rarement des xanthomes tubéreux qui, pour certains auteurs, seraient surtout observés dans les hyperlipidémies du type III (40 -38).

. L'arc cornéen ou gérontoxon, qui correspond à un dépôt lipidique à la périphérie de la cornée, surtout suggestif s'il est dépisté chez un sujet plus jeune, car il est banal après 40 ans ;

- Les signes d'infiltration athéromateuse du système cardiovasculaire :

. Sont avant tout la traduction de sténoses des troncs artériels, très fréquentes notamment dans les formes majeures à type de xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale et souvent particulières parce qu'elles devancent très largement l'âge commun habituel des sténoses athéromateuses. On les recherche systématiquement en auscultant les trajets artériels en quête de souffles systoliques ou systolo-diastoliques reflétant leur modification de calibre,

en vérifiant les pouls artériels aux différents étages accessibles et en prenant les oscillations afin de dépister une diminution d'amplitude des pouls systoliques en aval de la sténose.

. Certains souffles cardiaques peuvent également être symptomatiques de dépôts lipidiques dans les formes majeures de XTHF (souffles systoliques de base de rétrécissement aortique, souffle systolique de pointe d'insuffisance mitrale ou souffle mitro-aortique en écharpe) ; Quant aux manifestations plus sévères de l'athérome, elles méritent d'être envisagées plutôt avec les complications de la maladie qu'avec ses signes.

Il convient de rappeler, avant de clore le chapitre clinique, qu'aucun des signes précédents n'est constant et que, si la présence de xanthomes tendineux est nécessaire pour porter le diagnostic de XTHF, il est des formes d'hypercholestérolémie familiale qui sont cliniquement complètement latentes.

- La formule biologique de l'hyperbétalipoprotéïnémie est stéréotypée. Traduisant une surcharge anormale en bêta-lipoprotéines lourdes, elle est caractérisée par :

- l'aspect du sérum frais à jeun, qui reste clair ;
- l'hypercholestérolémie, qui dépasse pratiquement toujours 3 g o/oo et souvent 4 g o/oo y est prédominante
- (les lipides totaux restant inférieurs au triple du chiffre de la cholestérolémie ou voisins de cette limite) ;(41)
- les phospholipides sont augmentées, tout en restant à un chiffre , inférieur à celui du cholestérol, leur dosage étant loin d'être nécessaire en pratique.
- les triglycérides restent normaux ou voisins de la normale.

Ces critères biologiques simples, joints à la grande stabilité des résultats dans le temps d'un moment à l'autre, suffisent amplement dans la très grande majorité des cas pour faire le diagnostic d'hyperbétalipoprotéïnémie.

L'électrophorèse de Lees, si elle est faite , montre une accentuation de la tonalité de la bande bêta-lipoprotéines.

L'ultra-centrifugation montrerait en ultracentrifugation préparatrice : une augmentation de la classe des lipoprotéines qui flottent entre les densité 1019 et 1063 et en ultracentrifugation analytique : essentiellement des lipoprotéines Sf 0-12 qui paraissent semblables chimiquement et immunologiquement aux Béta-lipoprotéines lourdes du sérum normal (38).

- L'enquête génétique est susceptible d'apporter des éléments d'une valeur inestimable pour le diagnostic en montrant la nature héréditaire de la tare qui se transmet en effet sans hiatus de génération à génération.

Elle est, selon toute vraisemblance, sous la dépendance d'un seul gène et se transmet habituellement sur le mode autosomique dominant.

Bien que certains auteurs aient pensé que la xanthomatose tendineuse représentait la forme homozygote issue de la rencontre de deux ascendants directs hétérozygotes et porteurs d'une simple hypercholestérolémie, il est pratiquement démontré que l'état hétérozygote peut également conduire au développement de xanthomes tendineux. Toutefois les cas de xanthomatose tendineuse majeure commençant dès les premières années de la vie semblent correspondre à un état homozygote avec consanguinité des parents rencontrée avec un haut degré de fréquence.

Quant à l'identité de l'anomalie génétique en cause : elle demeure inconnue. Elle ne paraît pas située sur les chaînes enzymatiques de catabolisme et de synthèse du cholestérol, il n'est pas exclu qu'elle porte sur la structure même de la molécule protidique des bêta lipoprotéines lourdes.

- Complications et affections associées.

L'évolution des hyper bêta lipoprotéïnémies est dominée par une menace essentielle : la survenue particulièrement fréquente et souvent précoce dans les formes majeures de complications cardio-vasculaires :

. L'insuffisance coronarienne mérite la première place : sa fréquence atteindrait un chiffre supérieur à 50 % ; elle peut se révéler par un exitus subit chez les sujets jeunes et même chez l'enfant dans les formes majeures où l'on peut aussi rarement observer une insuffisance cardiaque en rapport avec un remaniement athéromateux des valvules cardiaques.

. Les complications cérébrales en rapport avec une ischémie dans les territoires carotidiens ou vertébro-basilaire ne sont également pas rares ; les artérites périphériques sont moins fréquentes.

Les autres complications ou affections associées sont accessoires :

. A l'inverse de ce qui est noté dans d'autres formes d'hyperlipidémie, la fréquence d'anomalies associées du métabolisme des hydrates de carbone n'est pas anormalement élevée chez les sujets ayant une hyper bêta lipoprotéïnémie, ni dans leur famille ;

. Quant aux associations possibles avec la goutte , et l'hyperuricémie, elles seront envisagées en détail ultérieurement ;

. La survenue de manifestations rhumatologiques a été signalée par divers auteurs :

- L'association R.A.A. et hyper bêta lipoprotéinémie aurait une fréquence significative selon certains (96) ;

- La survenue d'une polyarthrite inflammatoire aiguë migratrice, ne semblant pas correspondre à des crises de rhumatisme articulaire aigu, a été récemment rapportée dans les formes majeures homozygotes de xanthomatose (62) ;

- Enfin, la survenue de tendinites et de péri-arthrites ne serait pas rare chez les sujets ayant une xanthomatose tendineuse (41) ;

- L'association entre hyper bêta lipoprotéinémie et maladie de Dupuytren serait aussi, pour certains, significative (96).

. Lithiase biliaire et cholecystites seraient , enfin, plus fréquemment observées que chez les sujets normaux.

- Le traitement de ce type d'hyperlipoprotéinémie est décevant :

. Le régime doit s'efforcer de maintenir le poids des sujets au voisinage de leur poids idéal et comporter une substitution de graisses désaturées aux graisses saturées et une proscription des aliments riches en cholestérol.

. La plupart des drogues : béta sistostérol, cholestyramine, acide nicotinique, D thyroxine , se sont révélées assez peu efficaces aux doses tolérables . Le Clofibrate semble efficace dans quelques cas mais les résultats médiocres sont plus fréquents.

2 - Les autres types d'hyperlipoprotéinémies (I - III - IV - V)

a - Ils ont en commun un certain nombre de signes cliniques et biologiques dont le groupement en un syndrome d'hyperlipémie (ou d'hypertriglycémie) est justifié par le fait qu'ils semblent bien consécutifs à l'accumulation dans le secteur sanguin circulant d'une surcharge prédominante en triglycérides et que leur expression semble être uniquement dépendante de l'intensité de cette surcharge (40).

- Les éléments cliniques du syndrome d'hyperlipémie : sont tous très inconstants et souvent éphémères. Les signes les plus classiques sont :

. La xanthomatose éruptive, signe le plus suggestif mais aussi le plus rare, observé seulement dans les hypertriglycémies les plus intenses.

Elle reste souvent discrète , facile à méconnaître, faite d'éléments minuscules, discrètement jaunâtres

des cuisses.

- Il est cependant des formes très exubérantes dont les éléments sont disséminés sur tout le corps, avec parfois au niveau des fesses une efflorescence, volontiers confluyente, de petites élevures jaunâtres, de la taille d'une tête d'épingle, parfois entourées d'un petit halo inflammatoire.

Une dernière caractéristique de cette éruption est sa labilité en fonction des conditions alimentaires.

- L'hépatomégalie, signe clinique le plus fréquent, qui est particulier par son importance souvent remarquable, sa consistance très molle et son extraordinaire variabilité au gré des fluctuations de l'hyperlipémie.
- La splénomégalie, beaucoup plus rarement perçue, qui lorsqu'elle existe est invariablement associée à une hépatomégalie ; elle est indépendante de toute hypertension portale et de toute autre anomalie du système lympho-hématopoiétique.

et dans certains cas, à rechercher en leurs aînés
d'obtenir le tronc, les flancs, la face postérieure
des vertèbres.

- Les crises douloureuses abdominales qui peuvent révéler l'hyperlipémie.

Elles en imposent parfois pour une urgence chirurgicale, avec des douleurs abdominales intenses, à prédominance épigastriques et parfois de type solaire, des vomissements, une intolérance alimentaire et, à l'examen, une défense abdominale à prédominance épigastrique ou sous-costale droite.

De la fièvre et une leucocytose sont souvent présentes. Ce tableau est parfois alarmant au point de conduire à une intervention exploratrice inutile.

Beaucoup plus souvent, il s'agit de crises douloureuses épigastriques moins douloureuses, larvées mais récidivantes, surtout lors de repas trop riches, avec un cortège de troubles dyspeptiques.

- A ces signes classiques, il convient d'ajouter deux signes aspécifiques mais beaucoup plus fréquents et souvent indissociables (40) :

- la somnolence anormale à nette recrudescence postprandiale et l'asthénie parfois très intense qui sont toutes les deux spectaculairement effacées par la correction thérapeutique de l'hyperlipidémie.

. Il est enfin habituel d'inclure dans le tableau clinique des hyperlipémies deux manifestations accessibles à des explorations paracliniques très simples :

- La lipémie rétinienne, qui n'est que la visualisation à travers la translucidité des parois des artérioles du fond d'oeil de la lactescence sérique et qui se caractérise par un reflet laiteux des artères et des veines qui prennent une coloration rosée analogue ;

- La présence à la ponction médullaire de cellules spumeuses qui sont de grandes cellules réticulaires surchargées de vacuoles graisseuses, leur donnant un aspect spumeux et refoulant le noyau à la périphérie.

- Le trait biologique commun aux divers types d'hyperlipémie est l'existence d'une surcharge en triglycérides souvent majeure et prédominant sur toutes les autres surcharges lipidiques éventuellement associées.

Les critères qui la reflètent sont :

. La perte, au simple examen à l'oeil nu, de la transparence normale du sérum frais à jeun, avec toutes les gradations, depuis la simple opalescence jusqu'à la lactescence crèmeuse.

Ce signe, lorsqu'il existe, constitue la preuve formelle la plus facilement accessible de l'hypertriglycéridémie mais il reste d'une sensibilité insuffisante pour déceler les formes les plus discrètes.

- . L'existence d'un hiatus important entre le chiffre du cholestérol total et celui des lipides totaux mesuré simultanément et qui excède le triple du précédent. La valeur de la cholestérolémie, très variable selon l'importance de l'hyperlipémie et son type, peut rester normale ou au contraire atteindre des chiffres supérieurs à ceux qu'on observe dans les hyperbétalipoprotéïnémies les plus fortes, tout en restant en retrait de l'élévation prédominante des triglycérides.
- . Le dosage des triglycérides confirme leur élévation et est indispensable pour dépister les petites hypertriglycéridémies.
- . La dernière particularité de la formule lipidique des hypertriglycéridémies est la variabilité extrême des différentes valeurs dans le temps chez un même sujet avec des phases, transitoires mais plus ou moins prolongées, de rémission totale ou partielle dans lesquelles la formule peut prendre le masque trompeur d'une hypercholestérolémie dominante.

b - Alors qu'elles peuvent avoir en commun chacun des traits cliniques et biologiques que nous venons de décrire, les hyperlipoprotéïnémies de type I, III, IV et V s'individualisent :

- . par le type des lipoprotéines sur lesquelles porte la surcharge que l'électrophorèse ou des techniques plus complexes permettent de préciser ;
- . par leur dépendance vis à vis des apports diététiques ;
- . par quelques traits cliniques et évolutifs qui leur sont propres ;
- . et , vraisemblablement par l'anomalie génétique et par le trouble physiopathologique qui les provoquent.

L'hyperlipoprotéïnémie primitive de type I (ou hyperchylomicronémie ou hyperlipémie dépendante des graisses ou maladie de BÜRGER-GRÜTZ) :

- . est une maladie rare qui est reconnue habituellement dans l'enfance avant 10 ans, bien que son dépistage puisse être incidemment retardé chez l'adulte en cas de forme mineure ;
- . Les éléments cliniques du syndrome d'hyperlipémie sont bien qu'inconstants, souvent présents et nets ;
- . Biologiquement, la lactescence sérique est souvent très nette, la cholestérolémie reste peu élevée au regard de l'augmentation des triglycérides (les chylomicrons contenant moins de 5 %

de cholestérol contre environ 20 % dans les prébéta-lipoprotéines). L'électrophorèse (pratiquée alors que le patient a un régime normal) ou les autres tests de discrimination montrent que l'hyperlipoprotéïnémie de type I est due à une surcharge en chylomicrons d'origine alimentaire, tandis qu'il y a souvent une diminution des alpha et béta-lipoprotéines.

Enfin, il existe en règle chez ces sujets une réduction notable de l'activité lipoprotéine-lipase in vitro qui serait même, pour certains, la base de la maladie en causant un défaut d'épuration périphérique tissulaire (hépatique et extra-hépatique) des chylomicrons.

Il reste à signaler qu'il n'existe dans cette forme aucune anomalie portant sur le métabolisme des hydrates de carbone.

La démonstration de la dépendance de l'hyperlipémie vis-à-vis des graisses alimentaires constitue un critère essentiel de diagnostic :

Les anomalies cliniques et biologiques se corrigent de façon spectaculaire, en 4 à 5 jours, sous l'effet d'un régime de restriction alimentaire stricte en graisse et peuvent être réinduites par la réintroduction des lipides dans le régime. Sous régime pauvre en graisses, tandis que les chylomicrons disparaissent, on observe souvent un excès de prébétalipoprotéines d'origine endogène. Il semble-t-il au fait que la richesse du régime de restriction lipidique en hydrates de carbone induit normalement une production de prébéta-

lipoprotéines endogènes et que le défaut d'épuration du plasma semble intéresser n'importe quel type de triglycérides. La transmission génétique de l'hyperlipoprotéïnémie de type I semble se faire selon le mode autosomique récessif. L'état hétérozygote semble marqué très inconstamment par une hyperlipémie mineure. Enfin, un nombre élevé de parents des sujets ayant une hyperchylomicronémie aurait une activité lipoprotéine-lipase plus ou moins réduite (38).

Le pronostic de cette affection est assez mal connu. Il est assombri par la survenue possible d'épisodes de pancrétite ou de crises douloureuses abdominales.

Par contre, ce type d'hyperlipémie ne semble pas comporter de risque athérogène sévère.

Le traitement est dominé par les mesures diététiques et comporte une restriction des graisses dont la sévérité ne devra néanmoins pas être excessive. L'augmentation de l'apport hydrocarbonné qu'elle implique souvent pouvant alors induire une hyperprébétalipoprotéïnémie. L'emploi des médications hypolipémiantes a, dans l'ensemble ici, une place assez restreinte. L'efficacité du Clofibrate, encore mal connue, serait moins nette que dans les autres hyperlipémies.

L'hyperlipoprotéinémie Primitive de type III (ou hyperbêta et prébêta-lipoprotéinémie, ou hyperglycéridémie endogène avec hypercholestérolémie ou Hyperlipidémie mixte) :

- . Est habituellement reconnue à l'âge adulte.
- . Le tableau clinique semble susceptible de comporter les divers éléments du syndrome d'hyperlipémie (encore que les crises douloureuses abdominales paraissent ici inhabituelles) auxquels peuvent s'ajouter selon Frédrerickson (37) des xanthomes tendineux ou sous-périostés, un arc cornéen et un xanthélasma comme dans le type II.

Mais l'hyperlipoprotéinémie de type III est souvent particulière par les caractères de son éruption xanthomateuse qui dépasse considérablement en intensité et en tenacité le cadre de la xanthomatose éruptive pour réaliser des dépôts beaucoup plus importants, associant des xanthomes plans étendus spécialement localisés aux paupières, aux commissures et aux plis de flexion des coudes et des mains et des xanthomes tubéreux en relief sur le plan cutané - soit purs jaune chamois d'une taille variant entre une lentille et une pièce de un franc soit, à la faveur d'une longue persistance, profondément remaniés par une prolifération conjonctive, voire une imprégnation calcique secondaire, qui tend à atténuer leur coloration typique pour donner des intumescences plus ou moins dures, rougeâtres ou violacées, avec par endroit des taches jaunâtres.

Ces xanthomatoses tubéreuses semblent bien représenter dans le cadre de l'hyperlipémie type III l'homologue de ce qu'est la xanthomatose tendineuse dans l'hyperlipidémie de type II (40).

• Biologiquement :

Les anomalies lipidiques sont plus stables dans le temps que dans les autres hyperlipémies, tout en étant susceptibles d'oscillations beaucoup plus grandes que dans le type II. L'hyperglycérémie n'atteint en principe pas les degrés extrêmes qui peuvent être observés dans les autres hyperlipémies et est suivie d'assez près par l'augmentation du cholestérol total. Le sérum est habituellement opalescent, sans atteindre une franche lactescence.

L'électrophorèse met en évidence un élargissement et une augmentation de l'intensité de la bande des bétalipoprotéines ("Broad-beta-band") qui commence dans la zone normale des bétalipoprotéines et s'étend de façon plus ou moins continue jusqu'à la zone des pré-béta lipoprotéines.

Un fait semble très particulier au type III :

une grande partie des lipoprotéines ayant une mobilité bétal ont une densité inférieure à 1006 à l'ultra-centrifugation (38).

L'activité lipoprotéine-lipase in vitro est normale.

Enfin, il faut insister sur la fréquence avec laquelle on trouve chez ces patients et dans leur famille des anomalies intéressant le métabolisme des hydrates de carbone : simple modification de la courbe d'hyperglycémie ou diabète franc généralement modéré, contrôlable par la seule réduction des hydrates de carbone, qui ne peut être assimilé à un diabète insulino-dépendant générateur d'hyperlipidémie secondaire du fait de l'incapacité de l'insuline à corriger le trouble lipidique.

La majorité des hyperlipidémies primitives de type III sont familiales.

Le mode de transmission génétique de l'hyperlipoprotéïnémie de type III n'est pas connu avec certitude.

Il est à peu près exclu que les hyperlipidémies de type II et III puissent n'être que deux expressions phénotypiques d'un même génotype (38).

Pour certains, la transmission serait liée à un seul gène et se ferait selon un mode autosomique dominant, le type III et le type IV pouvant être deux expressions phénotypiques différentes de la même anomalie génétique (76).

Pour d'autres, le type III pourrait correspondre à un état homozygote dont la forme hétérozygote pourrait s'exprimer comme un type IV (38).

Enfin, il est possible que la transmission du type III soit sous la dépendance de plusieurs gènes anormaux (38).

Le mécanisme physiopathologique de ce type d'hyperlipidémie reste également obscur.

Sur le plan pronostic, l'hyperlipoprotéïnémie de type III semble être fortement athérogène. Elle se complique fréquemment de coronarite et également fréquemment d'artérite des membres inférieurs.

Le traitement comporte :

- des mesures diététiques : régime hypocalorique, souvent très efficace chez les sujets ayant une surcharge pondérale puis régime pauvre en cholestérol avec substitution des graisses insaturées aux graisses saturées et réduction modérée des hydrates de carbone (dont un excès induit l'apparition de pré-béta-lipoprotéines) ce qui permet souvent d'obtenir une bonne correction des anomalies lipidiques.

- Les différents agents hypocholestérolémiantes discutés dans le type II peuvent être essayés dans le type III. Le clofibrate en particulier semble avoir souvent dans cette forme joint au régime, une très bonne efficacité.

L'hyperlipoprotéinémie primitive de type IV (ou hyperpré-bétalipoprotéinémie ou hyperlipémie dépendante des hydrates de carbone) :

est habituellement reconnue à l'âge adulte, bien que certains cas aient été dépistés dans l'enfance. Sa prévalence n'est pas connue avec exactitude, mais il est possible que ce type représente la forme la plus fréquente de toutes les hyperlipémies de l'adulte ;

Le tableau clinique peut, dans les formes sévères, comporter tous les éléments du syndrome d'hyperlipémie.

Biologiquement : le sérum est trouble ou franchement lactescent. L'élévation des triglycérides s'accompagne d'une élévation du cholestérol de l'ordre de 1 mg pour un accroissement de 5 mg des triglycérides; la cholestérolémie pouvant dans les très fortes hyperlipémies de ce type dépasser franchement les chiffres des taux les plus élevés observés dans les hyper-béta-lipoprotéinémies.

L'électrophorèse montre, le sujet étant sous régime normal, la présence de pré-béta-lipoprotéines en quantité importante, tandis que le taux des bêta et des alpha lipoprotéines est en règle abaissé ; le test de Gordis ou l'électrophorèse en gel d'amidon montrent, si on les pratique, une surcharge en particules d'origine endogènes ou lipomicros, l'ultra-centrifugation une surcharge en lipoprotéines de densité inférieure à 1006, de Sf.20-400. L'activité lipoprotéine-lipase in vitro est normale.

Enfin, l'hyperglycémie provoquée objective avec une extraordinaire fréquence un trouble associé portant sur le métabolisme des hydrates de carbone qui parfois réalise un diabète franc.

La dépendance de l'hyperlipémie vis à vis des hydrates de carbone (notion signalée pour la première fois en 1957 puis redécrite plus complètement en 1961 par AHRENS (2,3) et qui a introduit une véritable révolution dans la conception traditionnelle antérieure des hyperlipémies) est habituelle sans être cependant absolument constante. Dans certains cas, les anomalies lipidiques sont fortement et assez électivement aggravées par l'ingestion de boissons alcoolisées.

Sur le plan génétique :

Contrairement aux opinions initiales, la plupart des hyperlipoprotéïnémies de type IV , en apparence primitives, semblent bien héréditairement transmises. Le mode de transmission n'est pas connu avec certitude.

Un seul ou les deux parents des sujets atteints semblent présenter en règle des anomalies de mêmes types.

Il faut insister sur la fréquence avec laquelle on retrouve des antécédents familiaux de diabète chez ces sujets, ce qui est un argument de plus invitant à situer le trouble métabolique responsable de cette variété d'hyperlipémie, dont le mécanisme reste obscur, aux confins du métabolisme hydrocarboné et du métabolisme lipidique , mettant

peut-être en jeu un trouble intéressant en propre l'activité du tissu adipeux.

Le pronostic peut être grevé par la survenue d'épisodes de pancréatite.

Ce type d'hyperlipoprotéïnémie est, semble-t-il, également susceptible de favoriser l'éclosion de complications athéroscléreuses, néanmoins, son pouvoir athérogène paraît moins fort que celui des hyperlipidémies de type II et III et sans rapport avec la sévérité de l'hyperlipémie : les accidents athéromateux paraîtraient dans l'ensemble inhabituels au cours de l'évolution des formes majeures de type IV.

Le traitement comporte avant toute autre mesure une correction de la surcharge pondérale qui est fréquente chez les sujets présentant ce type d'hyperlipidémie ; ce qui améliore en règle de façon très importante la surcharge en lipoprotéines et habituellement aussi les troubles du métabolisme des hydrates de carbone associés ; ensuite, on s'efforce de maintenir le sujet à son poids idéal par un régime pauvre en hydrates de carbone dans lequel 50 % ou plus des calories sont apportées par les graisses, en élevant au maximum le pourcentage des graisses désaturées et en évitant les aliments riches en cholestérol.

Si le résultat obtenu par ces mesures est insuffisant, on adjoint des médications hypolipidémiantes, en particulier dérivées de l'acide nicotinique ou surtout clofibrate qui a souvent ici une bonne efficacité.

L'hyperlipoprotéïnémie primitive de type V (ou hyperchylomicronémie avec hyperprébétalipoprotéïnémie ou hyperlipémie mixte).

Se démasque le plus souvent au cours de la 3^{ème} décade - le nombre d'observations rapporté dans la littérature en reste restreint, en raison du caractère récent de son individualisation et l'on ne connaît pas avec exactitude la fréquence de cette affection ;

Le tableau clinique peut comporter tous les éléments du syndrome d'hyperlipémie , en particulier des crises douloureuses abdominales qui sont souvent révélatrices.

Le tableau biologique est caractérisé par l'existence d'un excès simultané de chylomicrons et de pré-béta-lipoprotéines, mis en évidence par l'électrophorèse sous régime normal, de particules primaires et de lipomicrons objectivés par le test de Gordis ou les autres méthodes.

L'activité lipoprotéine-lipase in vitro peut être normale ou basse.

Il existe presque constamment des anomalies de la courbe d'hyperglycémie provoquée ou des troubles plus importants du métabolisme des hydrates de carbone.

On peut se demander si la formule biologique du type V légitime l'individualisation d'une entité spécifique ; en effet, une formule identique peut s'observer transitoirement au cours de l'évolution d'hyperlipoprotéïnémies de type IV lors d'une brusque surcharge en graisses ou

de celle d'une hyperlipoprotéïnémie de type I alors qu'elle est en train de se corriger sous l'effet d'une restriction draconienne des graisses au profit des hydrates de carbone.

Si la plupart des hyperlipidémies de type V, en apparence primitives, semblent bien être génétiquement transmises, on trouve dans la famille de ces sujets, à la fois des hyperlipidémies de type V et de type IV ; il n'est donc pas impossible que le type IV et le type V soient deux expressions phénotypiques différentes du même génotype ; dans ce cas, cependant, les facteurs qui induiraient l'apparition de chacun des phénotypes ne seraient pas répartis de la même façon dans toutes les familles : il en est en effet de nombreuses lignées ne contenant que des types IV et d'autres des sujets des 2 types. Il est possible également que le type V représente la forme homozygote et le type IV la forme hétérozygote correspondant à une même anomalie génétique ou bien que le type V soit produit par l'interaction des anomalies génétiques correspondant respectivement au type I et au type IV (38).

Sur le plan pronostic, ce type d'hyperlipidémie ne semble pas favoriser de façon évidente la survenue de complications artério-scléreuses. Par contre, des épisodes de pancréatites ne sont pas rares au cours de l'évolution.

Sur le plan thérapeutique :

L'hyperlipémie pouvant théoriquement être induite à la fois par les graisses et les hydrates de carbone, après réduction de la surcharge pondérale éventuelle par un régime hypocalorique, il convient de

prescrire un régime évitant à la fois les excès trop marqués en graisses et en glucides, et proscrivant également les boissons alcoolisées.

Si, une poussée sévère d'hyperlipémie endogène survient, le seul recours est de réduire à la fois les hydrates de carbone et l'apport calorique, jusqu'à l'obtention d'une correction (une réduction des glucides au profit des graisses risquant d'amener une crise douloureuse abdominale).

L'efficacité des médications hypolipémiantes est mal connue dans ce type d'hyperlipidémie.

II - LES HYPERLIPIDEMIES SECONDAIRES

Elles accompagnent un certain nombre d'affections qui les induisent selon un mécanisme physiopathologique parfois bien précisé, mais qui pour la plupart demeure obscur ou incertain.

Elles se caractérisent théoriquement par leur disparition sous l'effet du traitement de la maladie causale lorsqu'il est possible.

Les hyperlipidémies du diabète, des pancréatites et de l'alcoolisme, de l'hypothyroïdie et d'autres affections endocriniennes, des syndromes néphrotiques et de certaines maladies du foie sont classiques.

Plus récemment, on a décrit des hyperlipidémies survenant au cours de l'évolution de dysglobulinémies et des hyperlipidémies par auto-anticorps survenant isolément.

1 - Les hyperlipidémies du diabète sucré.

On conçoit facilement qu'une hyperlipidémie puisse survenir au cours de l'évolution du diabète sucré, en effet, toute perturbation de l'entrée et de l'utilisation cellulaire du glucose retentit sur le métabolisme lipidique en entravant la lipogénèse et en augmentant la lipolyse.

Les diabètes sévères insulino-dépendants peuvent ainsi, lorsqu'ils sont mal contrôlés, se compliquer d'hyperlipidémies sévères, avec

parfois xanthomatose éruptive et autres signes cliniques d'hyperglycémie, de formule biologique correspondant à celle d'un type IV (ou parfois d'un type V) (38), avec élévation du taux des acides gras libres dans le plasma.

Elle paraît peu de temps après la cétose et disparaît rapidement lorsque le diabète est contrôlé par l'insulinothérapie.

Cette situation est bien différente de celle qui associe souvent, nous l'avons vu, une hyperlipoprotéïnémie primitive de type III, IV ou V et un diabète modéré, non générateur d'acido-cétose, peu sensible à l'insuline dont l'utilisation périphérique serait peut-être déficiente et qui obéit mieux au régime de restriction calorique et glucidique et aux hypoglycémiants per os.

Un aspect particulier et exceptionnellement rencontré est celui du diabète lipoatrophique associant à une hyperlipémie intense un diabète exceptionnellement acidotique, résistant à l'insuline avec activité "insulin-like" du plasma supérieure à la normale, une atrophie diffuse de l'ensemble du tissu cellulaire sous-cutané et parfois des troubles neurologiques, une protéinurie, une élévation du métabolisme de base (94).

Cette affection semble très vraisemblablement génétique et se transmettrait selon un mode autosomique récessif. Le trouble originel siègerait au niveau des réserves graisseuses sous-cutanées ou de l'anté-hypophyse, la lipo-atrophie étant alors la résultante de l'hypersécrétion d'un "lipid-mobilizing factor" d'origine pituitaire.

Enfin, la survenue d'une hyperlipidémie au cours du diabète peut être en rapport avec le développement d'un syndrome de Kimmel-Stiel-Wilson.

2 - Les hyperlipidémies des pancréatites et de l'alcoolisme.

On considère actuellement que 4 à 8 % des pancréatites s'accompagnent, surtout chez ^{les} alcooliques, d'une hyperlipidémie franche dont la formule biologique pourrait être de type I, IV ou V (38).

Mais il est souvent bien difficile, une fois la pancréatite aiguë déclenchée, de savoir laquelle de l'hyperlipémie ou de l'atteinte glandulaire est la cause de l'autre. Si bien qu'il est important de toujours étudier le métabolisme lipidique des autres membres de la famille de ces malades (BOUCHON (19) qui rapporte dans sa thèse 7 observations, associant pancréatite et hyperlipémie, a noté des anomalies lipidiques dans la famille de 4 sujets, les familles des autres malades n'ayant pu être explorées).

Le mécanisme des troubles lipidiques secondaires aux pancréatites demeure incertain.

Selon KESSLER (60), ils pourraient être dus à une inhibition de la lipoprotéine-lipase, par un ou plusieurs facteurs existant dans le pancréas et libérés par la nécrose glandulaire et à un afflux exagéré de triglycérides dont une partie pourrait être libérée à partir du tissu rétro-péritonéal ; le rôle possible d'un déficit en glucagon a également été discuté.

L'alcool, qu'il soit ingéré ou administré par voie intraveineuse, semble bien capable, même en l'absence de pancréatite, de créer

de toute pièce une hyperlipémie d'origine endogène dont le mécanisme est encore incertain. LOSOWSKI (74) a mis en évidence dans de tels cas une diminution de l'activité lipoprotéine-lipase, alors que la formule de l'hyperlipidémie est, un peu paradoxalement, en règle de type IV.

On peut toujours, néanmoins, se demander dans de tels cas si l'alcool est seul responsable et s'il n'existait pas une prédisposition innée et il est prudent de faire une enquête familiale.

Un cas particulier est celui du syndrome de ZIEVE, associant ictère, hyperlipémie, anémie hémolytique, chez des alcooliques avec foie stéatosique ou cirrhotique.

3 - Les hyperlipidémies accompagnant une affection endocrinienne.

• Sont essentiellement représentées par celles qui sont secondaires à une hypothyroïdie.

• L'hypercholestérolémie du myxoedème est bien connue. On sait sa valeur diagnostic chez l'enfant où elle n'est toutefois pas absolument constante et l'intérêt que revêt la surveillance périodique de la cholestérolémie pour apprécier l'efficacité du traitement substitutif.

• La formule biologique de l'hyperlipidémie des hypothyroïdies

- correspond dans la majorité des cas à un type II avec élévation importante des bêta lipoprotéines lourdes (des études isotopiques utilisant des

131

lipoprotéines marquées à l'I¹³¹ ont mis en évidence une persistance anormalement prolongée de celle-ci dans la circulation au cours de l'hypothyroïdie) ;

- Peut, plus rarement, être celle d'une hyperlipémie avec formule de type III ou même de type IV (38).

La responsabilité de l'hypothyroïdie dans la génèse de ces hyperlipidémies qui peuvent attirer les premières l'attention, doit être établie en explorant au moindre doute la fonction thyroïdienne, et surtout en constatant la correction des anomalies lipidiques sous l'influence de l'opothérapie, dont le maniement doit être, néanmoins, prudent chez les sujets âgés qui sont susceptibles de présenter une insuffisance coronarienne.

On a signalé la survenue possible d'hyperlipidémies au cours d'autres affections endocriniennes :

- Insuffisance antéhypophysaire (il peut exister une hypercholestérolémie inconstante et isolée sans modification des autres fractions lipidiques circulantes) ;
- Phéochromocytomes ;
- Syndromes de Cushing (dont on peut rapprocher les anomalies lipidiques induites par la corticothérapie) ou insuffisance surrénale ;

- Des hyperlipidémies de formules correspondant à un type IV peuvent être observées au cours de la grossesse et chez des femmes prenant de la progestérone isolément ou en association avec des oestrogènes - notamment comme contraceptifs (38).

4 - Les hyperlipidémies des Syndromes néphrotiques.

• Sont en règle facilement rapportées à leur cause même si le tableau de celle -ci est incomplet .

• Leur formule biologique peut correspondre à celle des types II, III, IV ou V (38).

• Sur le plan évolutif, elles régressent en règle parallèlement aux autres éléments biologiques, sous l'effet notamment de la corticothérapie, mais elles réapparaîtront si de nouvelles poussées surviennent.

• Leur mécanisme a été beaucoup étudié au cours des dernières années. Certains ont invoqué un blocage de la conversion des préβ₂-lipoprotéines en β₂-lipoprotéines, peut-être associé à une diminution de la captation des triglycérides par le tissu adipeux, d'autres une augmentation du flux d'acides gras provenant du tissu adipeux ou une synthèse hépatique accrue de protéines et de lipoprotéines sous l'influence de la protéinurie.

5 - Des hyperlipidémies peuvent être observées au cours de diverses affections hépatiques.

Plusieurs types de glycogénoses hépatiques (en particulier la glycogénose de type I ou maladie de CORI) entraînent souvent une hyperlipidémie discrète ou sévère dont la formule est semble-t-il, celle d'un type IV et dont l'origine (identique à celle des hyperlipidémies observées au cours des cétooses diabétiques ou liées à une synthèse hépatique exagérée de triglycérides) reste incertaine.

L'existence concomittante d'une hypoglycémie et d'une hépatomégalie évoque le diagnostic qui sera confirmé par l'épreuve au glucagon, et éventuellement par l'étude enzymatique d'un fragment de foie prélevé par ponction biopsie.

Les cholostases chroniques intra ou extra-hépatiques peuvent quelles qu'en soient les causes, associer une hyperlipidémie de formule très particulière aux autres éléments du syndrome de rétention biliaire.

- Le cholestérol , dont la plus grande partie n'est pas estérifiée, peut être considérablement élevé avec une augmentation encore plus importante des phospholipides ; les taux des triglycérides et des acides gras libres sont le plus souvent normaux ; le plasma est ictérique, mais parfaitement clair.

Les lipoprotéines de haute densité sont très diminuées ou absentes ; tandis que les lipoprotéines de densité comprises entre 1019 et 1063 sont augmentées , toutefois celles-ci sont anormales, constituées de complexes lipidiques contenant à la fois les polypeptides alpha et bêta des lipoprotéines ;

- Cliniquement, ce type d'hyperlipidémie peut se traduire par une xanthomatose avec, notamment, des xanthomes cutanés et tubéreux (tel est notamment le cas des cirrhoses biliaires xanthomateuses) ;

- Leur mécanisme reste absent :

• Les propriétés tensio-actives des sels biliaires pourraient intervenir pour modifier la structure des lipoprotéines ;

• Une libération accrue par le foie de lipides dans le plasma résulte probablement aussi de l'interruption de l'élimination normale de phospholipides et de cholestérol dans la bile.

• Les hépatites virales peuvent s'accompagner parfois d'une hyperlipidémie transitoire, sans signification pronostic facheuse. Une élévation des lipides totaux est également classique au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique.

6 - Les hyperlipidémies des dysglobulinémies sont de connaissance récente (7).

Elles surviennent le plus souvent au cours de l'évolution d'un myélome qui serait volontiers un IG A myélome ; leurs formules biologiques peuvent correspondre à un type II , un type IV (Fredrickson (38)) ou peut-être plus souvent à un type III.

Elles peuvent s'accompagner de xanthomes tendineux, tubéreux ou éruptifs.

Elles semblent dues au fait que la paraprotéine myélomateuse se comporte comme un auto anticorps antilipoprotéine, formant avec les lipoprotéines des complexes solubles qui s'accumulent dans le sang .

Des hyperlipidémies par auto-anticorps anti-lipoprotéines semblant répondre au même mécanisme, ont été rapportées chez des malades apparemment indemnes de toute dysglobulinémie, et qui se présentaient comme des hyperlipidémies mixtes , en apparence primitives et semblant douées d'un important pouvoir athérogène (9) .

7 - Il faut enfin signaler les hyperlipidémies secondaires :

- de l'hypercalcémie idiopathique infantile dont quelques cas ont été identifiés comme ayant une formule biologique de type IV , ou rarement de type II (38) ;

- celles qui peuvent être observées au cours des maladies de Niemann Pick ou de Gaucher (38) ;
- celles qui accompagnent certaines intoxications (chloroforme, phosphore, phlorizine, tétrachlorure de carbone) (25) ;
- les hyperlipidémies transitoires qui peuvent succéder à un infarctus du myocarde.

B - HYPERLIPIDEMIES ET DYSPURINIE

(Associations et rapports respectifs).

Nous étudierons successivement , en revoyant les données des travaux publiés jusqu'à ce jour :

1 - La fréquence et le type des anomalies lipidiques observées chez les goutteux .

2 - La fréquence de l'hyperuricémie et celle de la goutte chez les sujets ayant une hyperlipidémie.

3 - Les renseignements fournis par l'analyse des observations de maladies présentant à la fois une goutte et une hyperlipidémie et ayant fait l'objet d'une publication détaillée.

4 - Les corrélations qui semblent exister entre la valeur de l'uricémie et le taux sanguin des différentes fractions des lipides circulants de chaque sujet dans la population générale et dans les populations de malades.

1 - Fréquence et type des anomalies lipidiques observées chez les goutteux.

Dans la grande majorité des travaux consacrés à l'étude du métabolisme lipidique chez les goutteux une fraction seulement des lipides circulants a été mesurée ou bien dans le cas contraire les données concernant chacune d'entre elles ont été présentées séparément, ce qui rend pratiquement impossible l'appréciation du type des hyperlipidémies dépistées dont l'identification nécessite pour le moins, nous l'avons vu, la confrontation des valeurs de plusieurs paramètres chez le même malade.

Nous nous bornerons donc tout d'abord à regrouper les renseignements dont on dispose sur :

- La cholestérolémie des goutteux,
- Le taux des triglycérides chez les goutteux ,
- Plus accessoirement, leur taux de bêta lipoprotéine et d'acides gras libres.

Nous verrons ensuite dans quelle mesure on peut se faire une idée de la fréquence des différents types d'hyperlipidémies au cours de la goutte.

A - La cholestérolémie des goutteux .

Une élévation fréquente de la cholestérolémie chez les goutteux a été signalée par un certain nombre d'auteurs depuis le début du siècle , mais la réalité de cette notion devenue presque classique a été sérieusement remise en question depuis une dizaine d'années.

! Dès 1921, CHAUFFARD et TROISIER (26) considèrent l'hypercholestérolémie comme très habituelle au cours de la goutte.

Chez 13 goutteux, la cholestérolémie est considérée comme étant anormalement élevée dans 9 cas avec des chiffres variant entre 2 g et 2,95 g/l qui, notons-le, ne seraient pas de nos jours considérés comme franchement pathologiques.

! Peu de temps après, MIASSNIKOV (1926) (78) formule une opinion identique après avoir trouvé une élévation de la cholestérolémie chez 4 goutteux sur 9.

! En 1945, PAILLARD et FAUVERT (85) qui ont mesuré la cholestérolémie de 247 goutteux francs, publient les résultats suivants :

Cholestérolémie comprise entre 1 g et 1,20 g/l	4 cas
entre 1,20 et 1,40 g/l	6 cas
entre 1,40 et 1,60 g/l	27 cas
entre 1,60 et 1,80 g/l	32 cas
entre 1,80 et 2 g/l	42 cas
entre 2 g et 2,50 g/l	72 cas
entre 2,50 et 3 g/l	41 cas
entre 3 g et 3,50 g/l	19 cas
plus de 3,50 g/l	4 cas
	247 cas

Au terme de leur étude, les auteurs concluent à l'existence dans la goutte d'une hypercholestérolémie inconstante, d'ordre assez banal. Ils ont l'impression que l'hypercholestérolémie est plus forte chez les goutteux ayant des tophus que chez les autres, et d'autre part qu'il n'y a pas de rapport net entre la cholestérolémie et l'uricémie des goutteux.

WOLFSON et col. (1949) (105) furent les premiers à discuter les conclusions des études précédentes qu'ils pensent basées sur l'ignorance de l'importance des variations de la cholestérolémie normale.

Dans leur série :

• La cholestérolémie moyenne de 17 sujets, chez qui le dosage a été fait en dehors des accès, est de 221 mg/100 ml.

• Celle de 7 malades ayant des arthropathies uratiques chroniques est de 199 mg/ 100 ml.

• Celle de 4 malades ayant des "complications" de la maladie goutteuse est de 229 mg / 100 ml (1 malade ayant une hyperlipidémie idiopathique a été exclu).

Ces résultats semblent donc indiquer que l'hypercholestérolémie n'est pas commune dans la goutte. Les auteurs pensent, d'autre part, que la cholestérolémie chute au cours de l'accès de goutte aiguë après avoir monté en atteignant un maximum avant le début de celles-ci.

MUGLER (1952) (80) trouve sur 54 dosages , 43 fois une cholestérolémie supérieure à 2 g, et conclut " que l'hypercholestérolémie des goutteux est certaine mais en général modérée".

ALBRIEUX et coll. (1953) (4) trouvent en étudiant 8 goutteux une cholestérolémie supérieure à 2,20 g/l (chiffre qu'il donne comme limite supérieure de la normale), chez 5 d'entre eux, sans corrélation apparente entre la cholestérolémie et l'uricémie de ses malades.

BECKER (1960) (11) , dont l'étude a porté sur 18 goutteux, a trouvé une cholestérolémie supérieure à 3 g/l chez 9 d'entre eux, donc avec une fréquence assurément insolite, mais observée sur une série relativement peu importante.

Les données des travaux plus récents revêtent plus de valeur, car ceux-ci comprennent des groupes de témoins et des analyses statistiques qui permettent une meilleure interprétation des constatations faites chez les goutteux.

FELDMAN et WALLACE (1964) (36) ont étudié le métabolisme lipidique chez 34 goutteux indemnes de toute manifestation d'artériosclérose (ce qui constitue probablement, dans une certaine mesure, un biais) et chez 28 témoins sains appariés aux goutteux quant à leur âge.

Il n'y a pas de différence significative entre la cholestérolémie moyenne des goutteux (2,45 g/l) et celle des témoins (2,50 g/l). 6 goutteux sur 34 (17,6 %) et 4 témoins sur 28 (14,3 %) avaient une cholestérolémie supérieure à 3g/l , différence qui n'est vraisemblablement pas non plus significative.

BERKOWITZ (1964) (14) n'a pas non plus trouvé de différence significative entre la cholestérolémie moyenne de 25 goutteux (2,53 g/l) et celle de 50 témoins ; 3 de ses 25 goutteux (12 %) ont une cholestérolémie supérieure à 3 g/l.

HALL (1965) (47) n'a, lui non plus, point trouvé de différence statistique significative, entre la cholestérolémie moyenne de 65 goutteux de sexe masculin et d'âges compris entre 30 et 59 ans dépistés en examinant la population de Framingham (2,40 g/l) et celle des 2.172 autres sujets de même âge et de même sexe de la même population (2,23 g/l).

BENEDEK (1967) (13) confirme également l'absence d'hypercholestérolémie significative dans la goutte.

La cholestérolémie moyenne de 60 goutteux

différence significative entre la cholestérolémie moyenne de 70 témoins de sexe masculin ($1,84 \text{ g} \pm 0,32 \text{ g/l}$) et celle de 44 goutteux ($2,31 \text{ g} \pm 0,49$) ; ainsi qu'entre celle de 70 témoins de sexe féminin ($1,90 \pm 0,32 \text{ g/l}$) et celle de 9 goutteuses ($2,55 \pm 0,82 \text{ g/l}$).

Pour l'auteur, 28 goutteux (64 %) et 6 femmes (67 %) ont une hypercholestérolémie. Mais les critères choisis pour parler d'hypercholestérolémie déterminée en fonction du sexe et de l'âge, en se fondant sur une analyse des cholestérolémies observées d'une part chez des témoins et d'autre part chez des artérioscléreux, sont très bas, compris selon les groupes entre $2,05 \text{ g/l}$ et $2,33 \text{ g/l}$.

CAMUS et coll. (1969) (24) ont également trouvé une différence significative ($n = 0,02$) entre la cholestérolémie moyenne de 74 goutteux ($2,80 \pm 0,62 \text{ g/l}$) et celle de 50 témoins ($2,54 \pm 0,52 \text{ g/l}$).

Si l'on tente de faire une synthèse des principaux travaux que nous venons de rappeler et dont les données sont résumées dans le tableau n° 3, on est amené à conclure :

- que la cholestérolémie moyenne des goutteux ne diffère guère de celle des témoins. (Si l'on fait une moyenne pondérée

des chiffres inscrits dans notre tableau , on trouve une cholestérolémie moyenne égale à 2,47 g/l chez les goutteux - en se basant sur 329 d'entre eux - contre 2,21 g/l chez les témoins - en se basant sur 2524 d'entre eux - : ce qui donne une légère élévation de la cholestérolémie moyenne des goutteux, semblant à la limite de la signification.

- que le pourcentage de goutteux ayant une cholestérolémie supérieure à 3 g/l semble, par contre, un peu supérieur (12,6 % si l'on groupe les résultats de PAILLARD et FAUVERT, BECKER, FELDMAN et WALLACE et BERKOWITZ) à celui que l'on observe dans la population générale (8 % selon RICHARD, BEAUMONT et SCHWARTZ qui ont étudié plus de 1.800 sujets).

B - Le taux des triglycérides chez les goutteux.

Depuis quelques années, plusieurs auteurs ont signalé l'existence d'une élévation très significative de la triglycéridémie chez les goutteux.

Leurs travaux sont encore peu nombreux, mais très concordants dans leurs résultats comme nous allons le voir.

FELDMAN et WALLACE (1964) (36) ont étudié la triglycéridémie de 34 goutteux indemnes de toute manifestation d'artériosclérose et celle de 28 témoins sains appariés aux malades.

Le taux moyen des triglycérides était significativement plus élevé ($p = 0,01$) chez les goutteux ($1,42 \text{ g/l}$) que chez les témoins (1 g/l).

8 goutteux sur 34 et un seul des 28 témoins avaient une triglycéridémie supérieure à 2 g/l .

Le taux des triglycérides semblait un peu plus élevé chez les sujets ayant une goutte tophacée que chez les autres malades.

Il n'a pas été mis en évidence, dans cette étude, de corrélation significative, entre l'uricémie et la triglycéridémie - ni chez les témoins ($r = 0,10$) ni chez les goutteux ($r = 0,05$).

BERKOWITZ (1964) (14) a également trouvé une différence statistiquement significative ($p = 0,001$) entre la triglycéridémie moyenne de 25 goutteux qui est de $2,17 \text{ g/l}$ et celle de 50 témoins. 13 malades sur 25 (52 %) avaient un taux de triglycérides supérieur à 2 g/l et 21 sur 24 (84 %) un taux supérieur à $1,50 \text{ g/l}$.

BENEDEK (1967) (13) a, lui aussi, trouvé une différence statistiquement significative ($p = 0,05$) entre la triglycéridémie moyenne de 60 goutteux (qui est de $2,04 \pm 0,78 \text{ g/l}$) et celle de 134 témoins appariés aux malades ($1,61 \pm 0,96 \text{ g/l}$).

20 goutteux sur 60 (33,3 %) avaient un taux de triglycérides supérieur à 2 g/l .

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre l'uricémie et la triglycéridémie, ni chez les goutteux ni chez les témoins.

BARLOW (1968) (5) trouve une différence significative entre la triglycérémie moyenne de 70 témoins du sexe masculin ($1,03 \pm 0,48$ g/l) et celle de 44 goutteux ($1,99 \pm 1,39$ g/l).

La différence entre celle de 70 témoins du sexe féminin ($0,9 \pm 0,38$ g/l) et celle de 9 goutteuses ($2,70 \pm 3,16$ g/l) est également nette, bien que seulement à la limite de la signification en raison du faible effectif de la série des goutteuses.

On n'a pas mis en évidence de corrélation significative entre la triglycérémie et l'uricémie maximale (après plusieurs contrôles) des goutteux.

Enfin, CAMUS et coll. (1969) (24) ont trouvé une différence hautement significative ($p < 0,001$) entre la triglycérémie moyenne de 76 goutteux ($2,53 \pm 1,07$ g/l) et celle de 34 témoins ($1,57 \pm 0,35$ g/l) ainsi qu'une élévation également très significative chez les goutteux du taux moyen des triglycérides et de celui du glycérol libre.

Au total, les résultats de ces cinq études (que nous avons résumées dans le tableau n° 4) sont très concordants et semblent bien démontrer :

- que la triglycérémie moyenne des goutteux est notablement plus élevée que celle des témoins ;

- qu'une forte proportion des goutteux présente une hyperglycérémie (20 à 50 % au moins des sujets ont un taux supérieur à 2 g/l).

C - Le taux des acides gras libres chez les goutteux.

Il n'a été étudié, à notre connaissance, que dans le seul travail de K.A. BARLOW (5).

Cet auteur a trouvé une élévation du taux moyen des acides gras libres chez 44 goutteux ($13,5 \pm 5,2$ mg / 100 ml) par rapport à celui de 70 témoins ($10,2 \pm 2,2$ mg/100 ml) et chez 9 goutteuses ($20,2 \pm 21,4$ mg / 100 ml) par rapport à celui de 70 femmes normales ($10,1 \pm 2$ mg/100 ml).

D - Quelques auteurs ont enfin étudié le taux des lipoprotéines mesuré

par électrophorèse conventionnelle sur papier au cours de la goutte.

Pour GROULADE et JACQUELINE (45), les goutteux tout en n'étant pas particulièrement sujets à l'hypercholestérolémie, ont souvent un taux élevé de bêta-lipoprotéines.

Celles-ci augmenteraient au tout début des accès, diminueraient au cours de ceux-ci, sauf chez les malades présentant des accès subintrants.

L. VILLA et coll. (104) ont étudié les lipoprotéines de 18 goutteux et 16 témoins par électrophorèse sur papier et celles de 9 goutteux et 9 témoins par ultra-centrifugation.

L'électrophorèse sur papier montra une réduction des

alpha lipoprotéines chez les goutteux et une proportion plus importante de
bêta lipoprotéines - la différence étant statistiquement significative ($p = 0,001$)

Les études en ultra-centrifugation montrèrent une
différence significative en ce qui concerne les alpha lipoprotéines
réduites chez les goutteux ($p = 0,05$) et les bêta lipoprotéines de basse
densité ($S_{1-21} : 600-400$) augmentées chez les goutteux ($p = 0,001$).

FELDMAN et WALLACE (36) n'ont par contre pas
trouvé dans leur série de différence significative entre la distribution des
lipoprotéines chez 34 goutteux (qui en moyenne avaient 16,9 % d'alpha
lipoprotéines et 83,1 % de bêta lipoprotéines) et chez 28 sujets normaux
(alpha lipoprotéines 18,9 % - bêta lipoprotéines 81,1 %).

E - Quelle est la fréquence des différents types d'hyperlipidémie chez

les goutteux.

On ne peut guère , pour tenter de répondre à cette question
se baser que sur les publications de BERKOWITZ (14) et de FELDMAN (36)
et WALLACE qui sont les seules dans lesquelles les auteurs après avoir
pratiqué des bilans lipidiques systématiques chez des goutteux , donnent le
détail de la formule biologique constatée chez chaque malade.

En considérant simultanément les données de ces deux
travaux, et en utilisant pour les interpréter les critères que nous emploierons
dans notre étude personnelle pour retenir le diagnostic d'hyperlipidémie et

essayer d'en préciser le type , nous notons que :

• Sur les 34 + 25 = 59 goutteux examinés :

- 25 (soit 44, 2 %) ont une hyperlipidémie (cholestérolémie supérieure à 3 g/l et/ou triglycéridémie supérieure à 2 g).

- Parmi ceux-ci :

• 3 sujets (5,1 %) ont une hypercholestérolémie pure (cholestérolémie supérieure à 3 g/l et triglycérides inférieurs à 1,50 g/l , avec un rapport $\frac{\text{triglycérides}}{\text{cholestérol}}$ 0,5) pratiquement assimilable à une hyperlipidémie de type II.

• 1 sujet (1,7 %) a une hyperglycéridémie très nettement prédominante $\frac{\text{triglycérides}}{\text{cholestérol}}$ 1,5).

• 21 sujets (35,6 %) ont une hyperlipidémie mixte correspondant sans doute à une hyperlipidémie de type III.

• Alors que dans la série de 28 sujets sains étudiés par FELDMAN et WALLACE :

- 5 (17,8 %) ont une hyperlipidémie parmi lesquels :

• 2 (7,1 %) ont une hypercholestérolémie pure ;

• 3 (10,7 %) ont une hyperlipidémie mixte ;

• Aucun n'a d'hyperglycéridémie majeure.

Bien que la faiblesse des effectifs des groupes de sujets étudiés ne permette pas de conclusions certaines, ces résultats suggèrent fortement

une très nette élévation de la fréquence des hyperlipidémies mixtes chez les goutteux.

Le nombre relativement élevé , comme nous allons le voir, d'observations publiées associant une goutte et une hyperlipémie majeure, très probablement de type IV , semble suggérer compte tenu de la relative rareté de cette affection, qu'elle est aussi d'une fréquence anormalement élevée chez les goutteux.

Par contre, la proportion de sujets ayant une hypercholestérolémie pure ne semble guère être différente chez les goutteux et chez les témoins.

2 - Fréquence de l'hyperuricémie et de la goutte chez les sujets ayant une hyperlipidémie.

Le nombre et l'ampleur des enquêtes systématiques faites pour répondre à cette question restent à l'heure actuelle relativement modestes.

Leurs données semblent néanmoins suffisamment divergentes dans les différentes classes d'hyperlipidémies pour inciter à les considérer séparément.

a - Quelques auteurs ont étudié l'uricémie de façon systématique dans des groupes de malades présentant une hypercholestérolémie essentielle ou une xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (c'est à dire, une hyperlipoprotéïnémie familiale de type II , selon FREDRICKSON).

ADLERSBERG (1949) (1) , en étudiant un groupe de 27 malades présentant une affection, a dépisté une hyperuricémie chez approximativement un tiers d'entre eux (8 sujets avaient une uricémie supérieure à 6 mg / 100 ml - chiffre communément admis alors comme limite supérieure de l'uricémie normale - 8 autres malades avaient des uricémies comprises entre 5,0 et 5,9 mg / 100 ml, celles des malades restant étant inférieure à 5,0 mg / 100 ml.

Aucun de ces malades ne présentait de signes cliniques de goutte et, d'autre part, aucun d'entre eux ne présentait d'insuffisance

L'auteur conclut son étude en évoquant la possibilité de relations entre les troubles métaboliques respectivement responsables de l'hyperuricémie et de l'hypercholestérolémie.

Il convient de noter que, ni l'âge ni le sexe des sujets examinés ne sont mentionnés dans le travail ce qui gêne un peu pour en apprécier la signification.

J.N. HARRIS-JONES (1957) (49) a étudié l'uricémie de 65 membres de 5 familles de malades présentant une xanthomatose.

Parmi ceux-ci, 22 avaient une hypercholestérolémie idiopathique (en utilisant comme critère de diagnostic une limite supérieure de la cholestérolémie normale, ajustée en fonction de l'âge selon les résultats d'une étude antérieure), 7 sujets ayant une xanthomatose.

Parmi ces 22 sujets, 9 avaient une uricémie supérieure à 6 mg / 100 ml (l'uricémie étant supérieure à 7 mg / 100 ml chez 6 de ces derniers) , aucun d'entre eux n'ayant jamais présenté de crises de goutte.

Parmi les sujets restant ayant une cholestérolémie normale, 3 seulement avaient une uricémie supérieure à 6,0 mg pour 100 ml, avec un chiffre supérieur à 7,0 mg / 100 ml chez l'un d'eux.

La différence entre les pourcentages de sujets hyperuricémiques dans les deux groupes est à l'évidence très significative.

- L'uricémie moyenne des 49 sujets ayant une cholestérolémie inférieure à 4 g % était nettement inférieure (3,9 mg / 100 ml)

à celle des 16 sujets dont la cholestérolémie était supérieure ou égale à 4 g %.

- Il convient de noter qu'il existait chez les sujets étudiés dans ce travail, une ascension assez parallèle de la cholestérolémie et de l'uricémie en fonction de l'âge, qui est peut-être partiellement responsable de la liaison qui semble exister dans cette étude entre les deux paramètres.

. W.B. PARSONS (1961) (86) , au cours d'une étude portant sur l'emploi de l'acide nicotinique dans l'hypercholestérolémie , note que chez 49 patients atteints de cette affection, les taux d'uricémie sont plus élevés que dans une population normale (22 sujets sur 49 ont une uricémie supérieure à 6,5 mg / 100 ml).

Aucun des malades n'étant goutteux.

D'autre part, l'uricémie ne s'abaisse pas mais tend au contraire à l'élever un peu sous traitement par l'acide nicotinique. Toutefois, en l'absence de détail sur la formule lipidique des malades désignés dans ce travail comme étant des hypercholestérolémiques, il est imprudent d'assimiler , à priori, leur affection à l'hyperlipidémie de type II et mieux vaut, sans doute, ne pas trop tenir compte des résultats de cette étude.

. D. BERKOWITZ (1964) (14) , par contre , n'a pas trouvé de différence significative entre l'uricémie moyenne de 50 sujets ayant une hypercholestérolémie sans élévation concomitante des triglycérides

correspondant, selon toute vraisemblance , à une hyperlopoprotéïnémie de type II (4,4 mg / 100 ml) et celle de 50 sujets ne présentant aucune anomalie lipidique (4 , 1 mg / 100 ml).

Aucun des sujets n'ayant dans aucun des groupes une uricémie supérieure à 6,5 mg / 100 ml valeur considérée par l'auteur comme limite supérieure de la normale.

W.B. PARSONS (1965) (87) à l'encontre de BERKOWITZ trouve une élévation qui lui semble anormale de la fréquence de l'hyperuricémie chez 20 hommes et 30 femmes , ayant une hypercholestérolémie pure avec triglycérides inférieurs à 1, 50 g / l.

6 sujets sur 37 ont une uricémie supérieure à 6,0 mg/ 100 ml - valeur qui constitue sans doute une limite un peu faible de l'uricémie normale (la méthode de dosage n'étant d'ailleurs pas précisée).

J. JENSEN (1966) (55) a étudié l'uricémie chez 185 membres de 12 familles comprenant 60 femmes et 38 hommes ayant une hypercholestérolémie familiale correspondant selon toute vraisemblance à une hyperlipidémie de type II et 41 hommes et 46 femmes non affectés par la tare.

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre l'uricémie moyenne des hommes ayant une hypercholestérolémie (5,1 $\pm$ 1,0 mg / 100 ml) et celle des sujets normaux (5,0 $\pm$ 0,9 mg / 100 ml). Il n'y avait pas non plus de différence significative dans le sexe féminin (4,3 $\pm$ 0,9 contre 4,4 $\pm$ 1,0 mg/100 ml).

Aucun cas de goutte n'est signalé parmi les sujets examinés.

L'auteur qui dit avoir examiné un nombre de personnes représentant approximativement $1/8$ de l'effectif total de toutes les familles d'hypercholestérolémie essentielle publiées jusqu'à cette date pense que les résultats de son travail autorise à affirmer que l'hyperuricémie ne peut pas faire partie intégrante du tableau de cette affection.

Il suggère l'hypothèse que les familles examinées par HARRIS-JONES qui étaient toutes issues d'une région des Middlesbrough représentaient peut-être les branches d'une même lignée plus vaste dans laquelle l'hyperuricémie aurait pu avoir une fréquence inhabituelle.

D.S. FREDRICKSON (37-38) après avoir considéré en citant ADERSBERG et HARRIS-JONES que l'hyperuricémie était commune dans l'hyperlipoprotéïnémie de type II, a formulé plus récemment une opinion inverse basée sur ses propres malades.

KHACHADURIAN (62) n'a pas trouvé d'hyperuricémie chez 12 malades atteints de forme homozygote d'hyperbétalipoprotéïnémie ni chez 40 membres de leurs familles atteints d'hypercholestérolémie plus modérée.

Il semble donc que l'on puisse conclure à la lumière de ces derniers travaux que l'uricémie des sujets ayant une hyperbétalipoprotéïnémie familiale n'est pas, en moyenne, supérieure à celle des sujets non sélectionnés et qu'il n'y a pas chez eux de fréquence anormale de

l'hyperuricémie. La fréquence de la goutte ne semble pas non plus majorée, puisqu'aucun des sujets examinés par les différents auteurs n'a été rapporté comme étant goutteux.

b - Quelques rares travaux viennent par contre attirer l'attention sur la fréquence de l'hyperuricémie chez les malades qui présentent une hyperlipidémie dont la formule comporte une élévation des taux des triglycérides.

BERKOWITZ (1964) (14) note le premier une fréquence très insolite de l'hyperuricémie dans un groupe de 50 sujets ayant une hyperlipidémie comportant simultanément une hypercholestérolémie et une élévation du taux des triglycérides (correspondant donc probablement à des hyperlipidémies mixtes de type III ou à des hyperglycéridémies prédominantes (vraisemblablement alors de type IV ou V) :

40 individus sur 50 (soit 82 %) ont une uricémie supérieure à 6,5 mg / 100 ml.

L'uricémie moyenne de ces 50 sujets qui est de 7,0 mg / ml est supérieure de façon très significative (p 0,001) à celle de 50 sujets ne présentant pas d'anomalie lipidique (qui est de 4,1 mg / 100 ml) et à celle de 50 sujets présentant une hypercholestérolémie pure sans élévation des triglycérides (qui est de 4,4 mg / 100 ml et ne diffère pas significativement, comme nous l'avons vu, de celles des sujets normaux.

Il existe enfin une corrélation étroite entre l'uricémie et le taux de triglycérides de ces sujets ($r = 0,64$).

Aucun sujet n'est signalé comme étant goutteux.

W.B. PARSONS (1965) (87) confirme la fréquence de l'hyperuricémie chez de tels malades.

Parmi 63 sujets ayant une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie (26 femmes et 37 hommes), 26 (soit 41,3 %) ont une uricémie supérieure à 6 mg / 100 ml.

L'uricémie moyenne de ces 63 sujets est de 5,6 mg / 100 ml contre 4,9 mg / 100 ml dans un groupe de 37 sujets (17 femmes et 20 hommes) présentant une hypercholestérolémie pure et dont 6 (16,2 %) avaient, comme nous l'avons vu, une hyperuricémie.

J. STREJCEK et L. KUCEROVA (1968) (101) trouvent dans un groupe de 23 malades présentant une hyperlipidémie essentielle dépendante des hydrates de carbone, une uricémie supérieure à 6 mg / 100 ml chez 7 sujets (soit 30,4 % des cas) dont 2 présentant en outre une goutte typique.

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre l'uricémie des sujets et leur taux de cholestérol, de lipides totaux ou d'acide gras non stérifié.

La correction de l'hyperlipémie par un régime de restriction hydrocarbonée n'a pas semblé entraîner chez ces malades de réduction parallèle de l'uricémie.

Les résultats des travaux précédents semble donc, malgré leur petit nombre, suffisamment concordants pour démontrer que l'uricémie des sujets ayant une hyperlipémie idiopathique est supérieure de façon très significative à celle des sujets normaux.

Une grande partie d'entre eux ont une hyperuricémie parmi lesquels, semble-t-il, quelques uns sont goutteux.

Les malades étudiés dans les travaux précédemment cités étaient, semble-t-il, des sujets adultes, atteints d'hypertriglycéridémie majeure, correspondant, sans doute, à des hyperlipidémies de type IV ou V, ou d'hyperlipidémies mixtes correspondant au type III.

Selon l'impression de FREDRICKSON, c'est également dans ces types d'hyperlipidémies auxquelles s'associent souvent aussi des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, que l'on observe fréquemment l'existence d'une élévation de l'uricémie.

En fait, la fréquence de l'hyperuricémie n'a pas, jusqu'à présent, été appréciée de façon rigoureuse et comparative dans les différents types d'hypertriglycéridémies idiopathiques.

c - Il est également intéressant de noter qu'une hyperuricémie et même parfois une maladie goutteuse ont été rapporté avec une relativement grande fréquence dans un certain nombre d'affections qui sont des causes d'hyperlipidémies secondaires.

1 - L'hyperuricémie semble fréquente au cours de l'insuffisance thyroïdienne, dont l'effet sur les lipides circulants est bien connu (hypercholestérolémie, en règle isolée, encore que plus rarement on puisse observer une formule lipidique de type III ou de type IV).

LEEPER et Coll. (67) ont étudié comparativement l'uricémie de 28 malades ayant un myxoedème et de 33 sujets normaux.

L'uricémie moyenne (avec son écart-type) a été chez les sujets normaux : $5,2 \pm 0,7$ mg / 100 ml dans le sexe masculin et : $4,2 \pm 0,7$ mg / 100 ml dans le sexe féminin.

L'uricémie moyenne des hommes atteints d'hypothyroïdie a été de 7,2 mg / 100 ml et 11 (sur 12) d'entre eux avaient une uricémie supérieure à 6 mg / 100 ml , parmi lesquels 2 étaient goutteux.

L'uricémie moyenne des femmes atteintes d'hypothyroïdie était de 4,8 mg / 100 ml , 6 d'entre elles ayant une uricémie supérieure à 5,0 mg / 100 ml, toutes ces dernières étaient ménopausées.

L'opothérapie à dose suffisante pour normaliser le métabolisme basal fait baisser le taux de l'uricémie de ces sujets (l'uricémie moyenne de 11 malades passe de 6,9 avant traitement à 4,9 mg / 100 ml sous triiodothyronine).

L'hyperuricémie de ces insuffisants thyroïdiques résulte d'un défaut de l'urico-élimination rénale : leur uraturie basse au départ s'élève sous l'effet de l'hormonothérapie. La plupart de ces malades ayant une azotémie un peu élevée qui tend , semble-t-il, à baisser avec le traitement, il semble que l'imprenabilité rénale soit globale plutôt qu'élective pour l'acide urique.

La diminution de la cholestérolémie et celle de l'uricémie sous traitement, étudiées simultanément chez un malade, sont assez parallèles encore qu'un effet hypocholestérolémiant débutant apparaisse pour des doses insuffisantes pour abaisser l'uricémie. Cela n'autorise bien entendu pas à croire que la diminution de l'élimination rénale de l'A.U. observée chez ces hypothyroïdiens puisse être favorisée par leur hyperlipidémie (d'autant que le barrage rénal ne semble pas électif comme nous venons de la voir).

L'intervention possible d'une physiopathologie de ce type en d'autres circonstances, justifie néanmoins cette remarque.

Il convient de noter que la coexistence entre goutte et hypothyroïdie a été également signalée par plusieurs autres auteurs (De SEZE (99) , BONNET (18)) et que KUZELL (65) a rapporté une fréquence très insolite de l'hypothyroïdie chez les goutteux (avec des chiffres de 29,7 % dans le sexe féminin et 18,7 % chez l'homme qui paraissent à vrai dire bien considérables).

2 - Au cours du diabète :

La grande acido-cétose qui est parfois à l'origine d'hyperlipémies sévères peut également s'accompagner d'une forte hyperuricémie : PADOVA et BENDERSKY (84) ont noté une hyperuricémie initiale chez 4 malades sur 8 cas d'acido-cétose sévère (1 chiffre atteignant 17,6 mg / 100 ml) qui s'est normalisée tandis que la cétose disparaissait sous traitement (la moyenne de leur uricémie étant passée de 11 mg à 3 mg / 100 ml après correction de la cétose) ; une diminution de l'uricémie (quel que soit son chiffre initial) ayant été noté chez 7 malades sur 8 lors de la diminution de la cétose.

Chez ces malades, il existait une corrélation étroite entre l'élévation de la cétonémie et l'hyperuricémie qui serait liée au moins principalement, à une action inhibitrice des corps cétoniques sur l'urico-sécrétion tubulaire.

Bien que trois malades aient eu une hyperglycérémie et trois une hypercholestérolémie, il n'y eu pas de relation entre l'uricémie et le taux des lipides, sauf dans un cas où le taux des triglycérides et l'uricémie tombèrent simultanément.

D'autre part, les hyperlipidémies modérées qui ne sont pas rares chez les diabétiques en dehors de l'acidocétose ne semblent pas s'accompagner d'une élévation de l'uricémie avec une fréquence significative.

- La fréquence de l'hyperuricémie a été trouvée moins grande chez 138 diabétiques ayant une hypercholestérolémie que chez 120 diabétiques normocholestérolémiques examinés par PADOVA et BENDERSKY (84) ;

- BECKETT et LEWIS (12) ont étudié l'uricémie chez 764 diabétiques qui ont été scindés en plusieurs groupes en fonction de leur cholestérolémie. Bien que l'uricémie moyenne ait été un peu plus forte chez les sujets ayant un cholestérol élevé, la différence n'a pas été significative.

3 - L'uricémie est également souvent élevée dans les glycogénoses hépatiques par déficit en glucose -6-phosphatase (ainsi que dans celles qui sont dues à un déficit en phosphorylase) dont le tableau biologique comporte également une hyperlipidémie (en règle de type IV) qui peut être très marquée.

JEUNE et coll. (56) , puis HOWELL et coll (51) ont souligné la fréquence de l'hyperuricémie dans les glycogénoses hépatiques et particulièrement dans la maladie de Cori, celle-ci pouvant être considérable et entraîner des accès de goutte.

Cette hyperuricémie semble liée principalement à une réduction de l'élimination urinaire de l'acide urique sous l'influence de l'hyperlactacidémie, souvent considérable, qui existe dans ce type d'affection (HOWELL (51), JEANDET et LESTRADET (54)) et peut-être aussi sous l'influence de la cétose, voir de l'hypoglycémie coexistante (R. HOWELL).

Toutefois, il s'y ajoute peut-être une augmentation de la biosynthèse urique de novo comme cela a été suggéré par JEUNE et coll. et prouvé par des épreuves isotopiques chez un malade de HOWELL.

L'excès de glucose-6-phosphate, lié à la carence enzymatique, entraînerait une production accrue de phosphoribosylpyrophosphate. Les rapports éventuels de l'hyperlipidémie et de l'hyperuricémie n'ont cependant pas été étudiés dans cette affection.

4 - L'intoxication éthylique aiguë est capable d'entraîner d'une part des hyperlipidémies et d'autre part une élévation de l'uricémie dont les mécanismes respectifs ont fait l'objet de plusieurs études.

- Les effets de l'alcool sur le métabolisme lipidique :
Ont été étudiés par LOSOWSKI, JONES et LIEBER dans de nombreux travaux (73).

L'alcool fait baisser le taux sanguin des acides gras libres et monter celui des triglycérides. En étudiant 8 malades ayant une hyperlipémie induite par l'alcool (en les comparant à 8 alcooliques moyens, sans hyperlipémie et à 7 sujets normaux) ces auteurs ont noté une hypo-activité de la lipoprotéine-lipase dans 6 cas sur 8.

En envisageant les différentes possibilités quant aux mécanismes des phénomènes pathologiques (baisse de mobilisation des acides gras libres à partir des dépôts ou augmentation

de leur captation hépatique, baisse de captation périphérique des triglycérides ou augmentation de la libération hépatique) ils pensent que ceux-ci siègent essentiellement au niveau du foie.

NIKKILA (81) dont l'expérience montre sous l'effet de l'éthanol une augmentation de la concentration hépatique en alpha glycérophosphate, suggère l'hypothèse que l'alcool augmente la captation des acides gras de la circulation par le foie et leur estérification avec l'alpha glycérophosphate et partant de la synthèse des triglycérides.

Pour cet auteur, une mobilisation exagérée des graisses de dépôt est possible, la baisse des acides gras libres, observée par LIEBER et coll. ne serait pas incompatible avec cela mais pourrait être expliquée par l'augmentation de l'utilisation hépatique. Les acides gras libres captés par le foie en grande quantité, estérifiés par l'alpha glycérophosphate, transformés en triglycérides, causeraient l'hyperlipémie qui ne serait que le résultat d'une équilibration entre leur taux hépatique et celui du pool plasmatique. La réaction alpha glycérophosphate $\rightarrow$ dihydroxy-acétone-phosphate est stimulée par un excès de DPNH qui provient lui-même de l'oxydation de l'éthanol.

- L'ingestion ou l'administration intra-veineuse d'éthanol entraîne d'autre part une élévation de l'uricémie.

LIEBER (71) (après avoir noté une hyperuricémie significative chez 6 malades sur 12 hospitalisés pour une intoxication éthylique aiguë et une diminution moyenne de 40 % de l'uricémie de ces sujets après disparition de l'intoxication) administre de l'alcool éthylique, per os et I.V. à des sujets dont le régime a une teneur fixe en purines et note une élévation importante de leur uricémie ; celle-ci semble due à une diminution de l'uraturie et de la cléarance de l'acide urique (tandis que la cléarance de la créatinine reste inchangée) que l'auteur attribue , au moins en partie, à une élévation du taux sanguins des lactates constatée lors de son expérimentation . Cette élévation des lactates sanguins proviendrait de l'oxydation de l'alcool (essentiellement dans le foie) en acétaldéhyde avec réduction concommittante du NAD (DPN) en NAD H₂ .

La modification du rapport NAD H₂ / NAD entrainerait d'une part une diminution de l'oxydation des lipides , une augmentation de la synthèse des acides gras, du cholestérol et peut-être aussi de la production d'alpha glycérophosphate et d'autre part une augmentation de la réduction des pyruvates en lactates , une élévation du taux sanguin de ceux-ci et une diminution de l'excrétion urinaire de l'acide urique responsable de l'hyperuricémie.

DELBARRE et coll. (30) rapportent l'observation très intéressante d'une femme de 55 ans atteinte d'une goutte non tophacée dont l'uricémie toujours supérieure à 10 mg / 100 ml lorsqu'elle prenait sa ration habituelle d'un litre de vin par jour, se normalisait sous l'effet de la simple suppression des boissons alcoolisées en milieu hospitalier.

Une hospitalisation en chambre métabolique a permis de confirmer que l'addition quotidienne de 100 ml d'éthanol au régime alimentaire hospitalier augmentait dans d'importantes proportions l'uricémie, l'uraturie et la "xanthinurie". La prise d'un supplément calorique équivalent (sous forme de saccharose) n'entraînant que des modifications discrètes.

On note également que la cholestérolémie de cette malade, toujours élevée dans les périodes de vie à domicile (donc d'intempérance vraisemblable) revenait rapidement à la normale pendant l'hospitalisation (avec passage de 4,40 g/l à 2,50 g/l).

Il semble donc très vraisemblable rétrospectivement que cette malade présentait une hyperlipidémie en grande partie dépendante de l'alcool.

La perfusion chez elle d'une préparation lipidique (Lipiphysan) n'a pas fait varier l'uricémie au bout d'une semaine, non plus que l'uraturie.

Les auteurs font ensuite une étude systématique de l'effet de l'éthanol administré de la même façon chez 17 malades hospitalisés en chambre métabolique (15 témoins et 2 goutteux) sur l'uricémie, l'uraturie, la xanthinurie et la cléarance des urates.

L'administration d'éthanol a presque toujours augmenté l'uricémie, parfois de façon considérable (de plus de 50 %) mais aussi l'uraturie et la xanthinurie (sans modifier la corrélation existant entre ces paramètres). La cléarance de l'acide urique n'a été réduite (discrètement) que chez un malade sur 6, en règle non modifiée, 3 fois nettement augmentée.

Les auteurs ne s'expliquent guère la différence entre leurs résultats et ceux de LIEBER. Ils pensent que l'hyperuricémie observée sous l'effet de l'alcool est liée, au moins en partie, à une augmentation de la synthèse purique, l'éthanol entrant peut-être dans le cycle court exagérément actif, comme on le sait, dans la plupart des cas de goutte primaire ou intervenant peut-être sur les systèmes enzymatiques qui règlent le métabolisme des purines.

5 - Il reste à signaler que le taux de l'uricémie serait très souvent élevé chez les sujets présentant un infarctus du myocarde récent, qui peuvent également présenter une hyperlipidémie.

KOHN et PROZNAN (1959) (63) ont étudié l'uricémie et la cholestérolémie de 50 malades ayant une nécrose myocardique en phase aiguë : 20 hommes sur 35 et 6 femmes sur 15 avaient une

uricémie supérieure à 6 mg/ 100 ml ; 43 sur 50 sujets ayant d'autre part un cholestérol supérieur à 2,50 g/l.

SPRING et Coll. (1960) (100) ont trouvé une uricémie supérieure à 6,0 mg / 100 ml chez 33 sujets , parmi 37 malades atteints d'infarctus du myocarde récent (89,2 %).

Il est difficile de se prononcer sur la signification de cette hyperuricémie qui peut être induite par une insuffisance rénale fonctionnelle, en rapport avec les troubles hémodynamiques qui suivent souvent la constitution d'une nécrose myocardique.

d - On ne peut guère clore ce chapitre sans faire allusion à la fréquence de l'hyperuricémie chez les sujets atteints de manifestations d'athéromatose artérielle chez qui l'on sait la fréquence des hyperlipidémies.

Les travaux de nombreux auteurs semblent bien, en effet, démontrer l'existence d'une élévation significative de la fréquence de l'hyperuricémie dans l'athéromatose ou au moins dans certaines de ses formes (GERTER et coll. (42), KRAMMER et coll. (64), BOURDE et coll. (22), EIDLITZ (35), JOUVE et coll. (58), MEYER et coll. (77), HANSEN (48) et BENEDEK (13)).

Cette hyperuricémie n'a d'ailleurs pas reçu d'explication bien satisfaisante:

La relative fréquence avec laquelle les artérioscléreux peuvent prendre des médicaments hyperuricémiantes

(notamment des diurétiques) et avec laquelle ils peuvent avoir une insuffisance rénale ne suffit probablement pas à expliquer les faits constatés.

Le fait que l'athéromatose et l'hyperuricémie aient des facteurs communs comme l'obésité et la suralimentation intervient certainement , mais sans doute pour une part seulement , comme semble le montrer le travail de GERTLER.

Le rôle éventuel d'une hyperlactacidémie qui serait fréquente chez les artérioscléreux (SCHRADE et coll. (97)) a été également évoqué (RYCKEWAERT (92)).

En fait, si la fréquence de l'hyperuricémie d'une part et celle des hyperlipidémies d'autre part semblent bien démontrées chez les artérioscléreux, les données des travaux que nous venons d'évoquer ne fournissent pas de renseignements précis sur la fréquence avec laquelle ces deux troubles métaboliques coexistent sur ce terrain et notamment sur les fréquences respectives de l'hyperuricémie chez les artérioscléreux hyperlipidémiques et normolipidémiques ; c'est pourquoi leur analyse ne nous a pas semblé avoir de place dans le cadre de notre travail.

3 - Renseignements fournis par l'étude des observations de malades
présentant à la fois une goutte et une hyperlipidémie et ayant fait l'objet
d'une publication détaillée.

A - Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un nombre extrêmement restreint de publications donnant une description un peu détaillée d'associations entre une maladie goutteuse et une hyperlipidémie de type II, en particulier dans sa forme majeure à type de xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.

. Dès 1889, HUTCHINSON (53) présentait pourtant à la Clinical Society of London le cas d'un israélite de 44 ans atteint de goutte familiale depuis 20 ans et présentant un xanthélasma et, semble-t-il, des xanthomes tendineux - donc ayant vraisemblablement une xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.

. En 1950, THANNHAUSER (102) rapporte 2 cas d'association entre goutte et xanthomatose tendineuse (la xanthomatose est typique dans les 2 cas, et la goutte ne semble pas avoir de particularité).

. Enfin, en 1967, J. MATHIEU (75) dont la thèse est consacrée aux associations entre goutte et hyperlipidémies majeures y rapporte l'observation de 6 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure, 2 d'entre eux ayant une xanthomatose familiale et un troisième considéré comme atteint d'hypercholestérolémie essentielle, ayant en fait, semble-t-il, lui aussi des xanthomes tendineux.

Pour l'auteur, le syndrome goutteux de ces malades n'a pas de particularité notable :

- . L'âge de début moyen de la goutte est de 50 ans environ (ce qui nous semble, en fait, plutôt un peu élevé) ;
- . Un seul malade a des tophus ;
- . 2 ont fait des crises de coliques néphrétiques ;
- . Un seul a une azotémie élevée (0,50 g/l) ;
- . L'uricémie moyenne de ces sujets est de 8, 1 mg / 100 ml ;
- . 2 malades sur 6 ont des antécédents familiaux de goutte ;
- . Un malade est diabétique et deux autres ont des antécédents familiaux de diabète (ce qui peut sembler curieux, compte-tenu du type de l'hyperlipidémie, mais n'est peut-être qu'une coïncidence) ;
- . Enfin, sur 6 malades : 3 ont des manifestations d'insuffisance coronarienne , 2 ont une hypertension artérielle et 1 d'entre eux a fait 2 épisodes d'accident vasculaire cérébral.

La fréquence des accidents vasculaires doit toutefois dans cette série être interprétée en fonction du recrutement de l'auteur (ses malades ayant été sélectionnés grâce à l'analyse de 2.000 observations du groupe de recherches sur l'athérosclérose de l'INSERM à l'Hôpital Boucicaut).

MATHIEU conclut en supposant, notamment en raison de l'absence de corrélation apparente entre l'uricémie et la cholestérolémie de ces sujets, que leur histoire représente sans doute l'association fortuite de deux maladies différentes et sans liens pathogéniques.

Finalement, on ne peut manquer d'être surpris par l'extrême rareté des cas publiés d'association entre une goutte et une xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale ; cette association paraissant, pourtant, susceptible d'avoir suscité l'intérêt de ceux qui l'auraient rencontrée, il semble donc vraisemblable que sa fréquence réelle est très faible et effectivement possible qu'elle résulte de la rencontre fortuite de deux affections sans aucun rapport entre elles.

B - Les observations publiées de malades ayant à la fois une goutte et une franche hyperlipémie idiopathique sont, par contre, un peu plus fréquentes dans la littérature ; nous en avons trouvé un peu plus de 20, dont les données sont résumées dans le tableau n° 5.

(Nous n'y avons pas fait figurer l'observation publiée par LIEVRE en 1948 (72) car l'hyperlipémie du malade semblait secondaire à un syndrome néphrotique , et non pas idiopathique comme celle des malades publiées par les autres auteurs).

Quels renseignements peut-on tirer de la confrontation des données de ces observations concernant :

- Les caractères de la goutte et de l'hyperlipémie de ces malades ;
- Les manifestations qui leur sont associées ;
- Les rapports qui semblent exister entre les deux troubles métaboliques .

La goutte de ces malades

. Serait, selon MATHIEU (75) particulièrement sévère, avec un début anormalement précoce (âge de début moyen 33 ans dans la série de cet auteur) , des accès fréquents, des tophus souvent nombreux et volumineux, une uricémie très élevée (avec, apparemment, une corrélation entre l'uricémie et la triglycérémie de ces sujets).

. Selon CAMUS (23) la goutte serait plus banale, avec des crises de fréquence variable, mais habituellement modérée : deux à trois fois par an.

. Si l'on fait une synthèse de toutes les observations publiées :

- L'âge de début de la goutte varie entre 20 et 58 ans ; il est inférieur à 30 ans 4 fois ; compris entre 30 et 40 ans 6 fois, entre 40 et 50 ans 9 fois, supérieure à 50 ans une fois.

TABLEAU N° 5 : Résumé des observations publiées dans la littérature de

Auteurs	Sexe	Age du malade	Poids	Taille	Age de début de la goutte	Nb d'arti- culations touchées	Tophus
FULTON n° 1 (39) (1952)	M	49	Obésité modérée		48	4	0
CORRAZA et coll. (1957)(27) n° 2	M	38	-	-	35	2	0
BECKER n° 3 (1962) (11)	M	53	-	-	50	3	0
KHACHADOURIAN (1962) (61) n° 4	M	32	88	1,77	32	1	0
BOUCHON n° 5 (1964) n° 6 (19) n° 7	F M M	56 45 32	Obésité 92 1,82 137		50 48 25	- 3 -	- - +
CAMUS(+) n°8 (1966) n°9 (23) n°10 n°11 n°12	M M M M M	58 51 45 63 48			58 50 45 37 47	2 1 1 4 4	- - - - -
MATHIEU n°13 (1967) n°14 (75) n°15 n°16 n°17 n°18 n°19 n°20	M M M M M M M	29 54 44 57 47 40 50 53	76 97 72 102 84 79 90 95	- 1,68 1,66 1,78 1,71 1,66 1,94 1,77	29 - 46 39 42 21 - 20	- 1 - - - - - -	0 - - + 0 + + 0
STREJCEK n°21 et KUCEROVA n°22 (1968) (101)	M M	59 39	- -	- -	35 36	6 -	0 +

La première malade de la série de CAMUS n'a pas été rapportée dans ce tableau car elle avait déjà été publiée dans la thèse de BOUCHON.

malades ayant à la fois une goutte et une hyperlipémie.

Coliques néphrétiques	Uricémie mg /100ml	Uraturie mg/24h.	Signes cliniques d'hyperlipémie	Troubles cardio vasculaires	T.A.
0	7,5	-	Xanthomes éruptifs.	Ischémie myocardique	18-10,5
0	6,5	-	crises douloureu- ses abdominales	-	14-10
0	7,9	-	-	-	11-8
0	8,6	-	xanthomes cutanés	-	-
+	7,1	-	-	Thrombose veineuse rétín.	13-9
-	6,6	620	-	-	11,5-7
0	9,0	-	-	-	13-8
-	5,5 (sousprobén.)	-	-	2 infarctus	-
+	7,1	-	-	-	-
-	7,1	-	-	-	-
-	8,2	-	-	coronarite -	-
-	8,4	-	-	complicat. ocul. angor	-
-	9,6	-	diarrhée	-	13-8
-	9,0	-	géront. discret	angor	16-9
-	8,3	-	Asth. Tr. digest.	-	13-8
-	8,8	-	xanthomes tendin? troubles digestifs.	-	-
-	9,7	-	-	infarctus myoc.	15-8
+	11,6	-	somnolence	-	18-11
-	10,0	-	xanthomes tendin;? Hépatomégalie	-	-
-	8,8	-	gérontoxon	infarctus myoc. angor	10-6 15-8
-	9,2	700-900	-	Infarctus	-
-	11,8	600-900	-	-	-

Lactescence sérique	Cholesté- rol g/l	Triglycé- rides g/l	Lipides g/l	Dia- bète.	Antécédents familiaux			
					Goutte	Hyperli- pidémie	Diabète	Athéro- sclérose.
+	7,36	-	35	-	-	-	-	-
+	4,5	-	18,72	+	-	-	-	-
+	5,2	-	18,7	-	0	+	-	+
+	9,65	-	-	-	+	-	-	+
+	3,85	-	17	+	0	+	+	+
+	2,50	-	31	0	0	0	0	0
+	6	-	40	+	-	-	-	-
+	4,5	-	32	+	-	-	-	-
+	-	-	-	+	-	-	-	-
+	2,66	-	10,5	+	+	-	+	0
+	3	-	15	+	0	-	0	0
+	2,74	-	14,5	+	0	-	+	0
+	4,43	3,12	53,61	-	0	-	0	0
+	3,02	4,2	21	-	0	-	+	0
+	4,2	5,4	26	-	0	-	0	0
+	4,76	6,2	18,6	+	+	-	0	+
-	2,89	3,4	11	-	+	-	0	0
+	3,85	14,5	31	+	0	-	+	+
+	3,59	3	13	-	+	-	+	0
-	3,08	6	12,05	-	0	-	+	0
+	3,7	-	27	-	-	-	-	-
+	3,64	-	29	-	-	-	-	-

- Des tophus ont été notés 5 fois sur 22 ce qui ne semble pas traduire un pourcentage anormalement élevé de gouttes tophacées.

La fréquence des tophus dans la goutte commune étant même supérieure dans la plupart des statistiques (Brochner, Mortensen 38 %, Garrod 45 %, de Séze 52 %, Delbarre 57 % (29)).

- Le nombre des articulations touchées est variable , mais il semble s'agir le plus souvent de goutte oligo-articulaire.

- 3 malades au moins sur 22 ont fait des crises d' coliques néphrétiques, ce qui semble correspondre à peu près au pourcentage de cas signalés dans la goutte (Gutman et Yu 12 %, Paillard et Fauvert 18 % , Delbarre et coll. 24 %).

- L'uricémie de ces malades est comprise entre 6,0 mg et 7,0 mg / 100 ml 2 fois, entre 7,0 et 8,0 mg / 100 ml 5 fois, entre 8,0 et 9,0 mg / 100 ml 6 fois, entre 9,0 et 10,0 mg / 100 ml 5 fois, supérieur à 10,0 mg / 100 ml 3 fois.

La répartition de ces taux ne semble guère différer de la distribution observée dans la goutte commune (Ryckewaert et coll.) (93).

- Le taux de l'uraturie des 24 heures rapporté seulement dans 3 observations , était dans tous les cas normal - haut ou élevé.

- Des antécédents familiaux de goutte sont enfin trouvés dans 5 cas (22,4 %) alors que Delbarre admet la proportion de 27 % des formes familiales dans la goutte commune (29).

L'impression qui semble ressortir de cette étude est que la goutte de ces malades ne présente guère de caractères particuliers.

L'hyperlipidémie de ces malades

. Est, dans tous les cas, une hyperglycérémie avec presque toujours une lactescence ou une opalescence du sérum qui souvent a conduit à la découverte du trouble du métabolisme lipidique.

. Il s'agit, dans la majorité des cas, d'une hyperlipidémie franche ou moyenne, bien que souvent muette cliniquement, avec des chiffres de lipides totaux supérieurs ou égaux à 15 g/l dans 15 cas et supérieurs à 25 g/l 9 fois. Ce qui signifie, sans doute, simplement, que les hyperlipidémies sévères ont plus volontiers fait l'objet d'une publication que les désordres lipidiques mineurs.

. Ces hyperlipidémies sont en apparence idiopathiques, leur nature familiale a été prouvée dans 2 observations, la plupart des autres familles ne semblant pas avoir été explorées **biologiquement**.

. Le type exact de ces hyperlipidémies est difficile à apprécier en l'absence d'identification des différentes fractions des lipoprotéines circulantes, et même de dosage des triglycérides chez un grand nombre de ces malades.

Un grand nombre d'entre eux ont , semble-t-il, des hyperlipidémies mixtes correspondant à des types III, les autres ayant des hypertriglycéridémies largement prédominantes ne correspondant sûrement pas, la plupart du temps, à des hyperlipidémies de type I (en raison de la rareté de ce type d'hyperlipidémie et de son extériorisation habituelle avant la 20 ème année, alors que nos malades sont tous des adultes et bien qu'un régime de restriction lipidique ait semblé avoir été plusieurs fois bénéfique, on peut se demander rétrospectivement si cet effet n'a pas été la conséquence d'une restriction calorique globale simultanée) mais vraisemblablement en règle à des hyperlipidémies de type IV ou plus accessoirement de type V - comme tend à le suggérer la fréquence de trouble du métabolisme des hydrates de carbone chez ces malades ou dans leur famille.

. L'existence d'un diabète franc ou d'anomalies plus discrètes du métabolisme des hydrates de carbone est en effet très fréquente chez ces malades (10 fois sur 22), comme l'a montré CAMUS en décrivant sous le nom de trisyndrome métabolique l'association goutte-diabète-hyperlipémie qui est présente dans les 6 malades de sa série.

Ce diabète est généralement modéré, se compliquant exceptionnellement d'accidents acidocétosiques ; ne nécessitant pas l'insuline à laquelle il serait d'ailleurs peu sensible, il est équilibrable par un régime de restriction hydrocarbonée, éventuellement associé à des sulfamides hypoglycémiants.

Ce diabète nous semble faire partie intégrante du tableau de l'hyperlipémie que présentent ces malades (on sait, en effet, l'extrême fréquence des troubles du métabolisme hydrocarboné de type identique au cours des hyperlipidémies de type III, IV et V qui dépasserait 90 % des cas dans le type IV , selon Fredrickson (38)).

Bien qu'on ait invoqué une action diabétogène possible de l'acide urique en raison de sa parenté chimique avec l'alloxane, il semble bien, au contraire, que la goutte ne s'associe le plus souvent à un diabète que dans la mesure où elle s'accompagne d'une hyperlipidémie : Berkowitz (17) en étudiant 25 goutteux, n'a trouvé des anomalies de la courbe d'hyperglycémie provoquée que chez 1 malade sur 6 ayant un taux de triglycérides normal, alors que 74 % des 19 sujets ayant une hypertriglycéridémie présentaient des anomalies de leur hyperglycémie provoquée.

Enfin, d'autre part, des antécédents familiaux de diabète sont fréquemment retrouvés (dans 7 observations sur 22) comme cela est le cas chez les sujets présentant isolément une hyperlipémie dépendante des hydrates de carbone .

· L'existence d'une obésité est également très fréquente chez ces malades (13 cas sur 21) comme l'avait noté MATHIEU (75) dans sa série, ce qui n'est guère surprenant étant donné la fréquence de l'obésité dans la goutte d'une part , et dans les hyperlipémies notamment de type IV , d'autre part.

· La survenue d'accidents en rapport avec une artériosclérose semble, comme le pense CAMUS (23), plus fréquente que dans la goutte commune :

- 9 malades présentaient des manifestations d'insuffisance coronarienne, 4 ayant fait un infarctus ;
- 2 malades avaient présenté des accidents oculaires.

· L'évolution de chacun des deux troubles métaboliques est-elle indépendante de celle de l'autre, notamment sous l'effet des diverses thérapeutiques ?

- La réduction de l'uricémie par un traitement uricosurique (Probenécide) a été réalisé dans l'observation de BECKE (11) et dans 2 des observations de CAMUS (23), sans aucune modification parallèle des chiffres lipidiques ;

- La correction de l'hyperlipidémie obtenue chez 2 malades de CAMUS (23) par un régime pauvre en graisse ne semble pas avoir influencé l'évolution de la goutte.

Chez un malade de STREJCEK (101) , il semble y avoir eu initialement sous régime de restriction hydrocarbonée une chute simultanée de l'acide urique et des lipides circulants ; mais en fait, le plus souvent cet auteur n'a pas trouvé chez ses hyperlipidémiques de corrélation entre l'évolution dans le temps des taux de l'uricémie et des lipides circulants.

Citons, pour mémoire, le cas de FULTON (39) où un traitement par l'ACTH semble avoir contrôlé temporairement à la fois l'hyperuricémie et l'hyperlipidémie.

Au total, l'association d'une goutte et d'une hyperlipémie a été signalée depuis quelques années par divers auteurs , avec une fréquence qui semble suffisante pour écarter l'hypothèse d'une simple coïncidence.

La goutte de ces malades ne semble guère avoir de particularités. La dyslipidémie en apparence idiopathique, semble correspondre tantôt à une hyperlipidémie mixte, tantôt à une hyperglycéridémie majeure, sans doute en règle endogène.

Une obésité, et surtout des troubles de la glycorégulation en rapport vraisemblablement étroit avec l'hyperlipidémie, sont souvent associés.

La survenue de complications artérioscléreuses semble un risque non négligeable.

Enfin, les 2 troubles métaboliques semblent indépendants dans leur évolution sous l'effet des divers traitements.

4 - Corrélations entre la valeur de l'uricémie et le taux sanguin des différentes fractions des lipides circulants de chaque sujet dans la population générale et dans diverses populations de malades.

a - Dans la population générale leur étude a fait l'objet d'un assez grand nombre d'enquêtes qui ont porté essentiellement sur la recherche de corrélations entre uricémie et cholestérolémie, entre uricémie et taux des triglycérides et plus accessoirement entre uricémie et taux des ~~β~~-lipoprotéines.

A - Les corrélations entre uricémie et cholestérolémie ont été les premières et les plus étudiées.

· GERTLER et OPPENHEIMER (1953) (43) furent, semble-t-il, les premiers à faire une étude concomittante de l'uricémie et de la cholestérolémie de 38 hommes et de 91 femmes de plus de 65 ans, ne présentant aucune affection susceptible de modifier le métabolisme ou l'excrétion de l'acide urique. Ils trouvent une corrélation significative entre l'uricémie et la cholestérolémie chez les hommes ($r = 0,49 \pm 0,08$, $p = 0,01$) mais non dans le sexe féminin.

· SALVINI et VERDI (1959) (95) ont trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre l'uricémie et

la cholestérolémie au terme d'une étude portant sur 229 sujets normaux (98 femmes et 131 hommes) avec un coefficient de corrélation $r = 0,36$ chez l'homme et $r = 0,37$ chez la femme.

DAWBERT et coll. (1962) (28) ont également observé, dans une population de 5.209 volontaires âgés de 30 à 59 ans, qu'ils ont suivis pendant 8 ans, une corrélation positive entre l'uricémie et la cholestérolémie.

DUNN et coll. (1963) (31) écrivent par contre n'avoir pas remarqué de corrélation entre l'uricémie et la cholestérolémie dans deux populations témoins formées, l'une de 532 ouvriers et l'autre de 339 sujets constituant les "cadres" de plusieurs compagnies.

BEAUMONT et SCHWARTZ (1964) (8) ont trouvé une corrélation positive statistiquement significative dans une population de 373 chauffeurs de taxi de sexe masculin ($r = 0,17$, $p < 0,001$) et de 296 égouttiers ($r = 0,19$, $p < 0,001$).

DUNN et MOSES (1965) (32) n'ont pas trouvé de corrélation significative entre la cholestérolémie et l'uricémie de 234 hommes de classe sociale élevée indemnes de toute affection cardiovasculaire, de goutte et de diabète.

BLAHOS et REISENAUER (1965) (20) trouvent une corrélation positive significative entre uricémie et cholestérolémie dans les deux sexes dans 3 groupes de sujets non sélectionnés d'Ethiopie (avec selon les groupes r compris entre 0,37 et 0,63).

. HALL (1965) (47) constate que dans la population de Framingham qui est suivie régulièrement pour préciser les facteurs de l'athérosclérose coronarienne et qui comprend 2.172 hommes, la cholestérolémie s'élève un peu avec l'uricémie (elle est en moyenne de 2,17 g/l chez les sujets ayant une uricémie inférieure à 40 mg /l, de 2,22 g/l chez les sujets dont l'uricémie est comprise entre 4 et 5,9 mg/100 ml, de 2,29 chez ceux dont l'uricémie est comprise entre 6 et 6,9 mg / 100 ml, et de 2,56 g/l chez ceux dont l'uricémie est supérieure à 7 mg / 100 ml) toutefois, l'auteur ne donne pas la valeur du coefficient de corrélation entre les deux paramètres et ne dit pas s'il existe entre eux une liaison significative.

. RYCKEWAERT et coll. (1966) (91) ont également trouvé une corrélation significative ($r = 0,29$, $p = 0,001$) dans une population de 137 sujets de sexe masculin appartenant à une mutuelle de l'éducation nationale. A l'inverse de l'uricémie, le taux du cholestérol n'est pas dans cette étude lié à la corpulence, si bien que la corrélation entre uricémie et cholestérolémie ne peut pas dériver d'une relation commune entre l'uricémie et la cholestérolémie d'une part et le poids d'autre part.

. BENEDEK (1967) (13) en étudiant l'uricémie et la cholestérolémie de 360 témoins n'a pas trouvé de corrélation significative entre ces deux paramètres - les sujets de chaque sexe ayant été toutefois scindés en plusieurs groupes selon leur âge, ce qui conduit à des échantillons d'effectifs relativement restreints.

. BEAUMONT , SCHWARTZ et coll. (1967) (6-88)

au cours d'une enquête épidémiologique sur l'athérosclérose ont mis en évidence une corrélation très significative bien que faible ($r=0,12$, $p = 0,001$) dans une population de 1047 employés du sexe masculin. Cette corrélation est retrouvée dans toutes les tranches d'âges (sauf de 40 à 49 ans). Une corrélation plus forte existant entre uricémie et triglycéridémie, une étude des corrélations partielles a montré une disparition quasi totale des liens entre uricémie et cholestérolémie à triglycéridémie constante. La corrélation uricémie-cholestérolémie n'a pas été retrouvée dans le sexe féminin ($r = 0,05$ dans un groupe de 83 femmes).

. MYERS et coll. (1968) (79) en étudiant un

groupe de près de 6000 sujets représentant la population de Tecumseh concluent à l'absence de liaison significative entre uricémie et cholestérolémie, après avoir divisé leurs sujets en 3 classes en fonction de leur cholestérolémie, et comparé la fréquence de l'hyperuricémie dans chacun de ces groupes, mais sans mentionner de calcul du coefficient de corrélation entre ces deux variables.

B - Les corrélations entre l'uricémie et le taux des

triglycérides sanguins dans la population générale n'ont été étudiées que

de façon relativement récente.

. BEAUMONT et SCHWARTZ (1964) (8) ont trouvé

dans le groupe de 373 chauffeurs de taxi qu'ils ont étudiés une corrélation positive très significative ($r = 0,28$, $p = 0,001$) entre le taux des triglycérides et l'uricémie.

Cette liaison est plus forte que celle existant dans cette population entre uricémie et cholestérolémie ($r = 0,17$) et elle subsiste pour une cholestérolémie constante.

FELDMAN et WALLACE (1964) (36) n'ont pas trouvé de corrélation significative entre uricémie et triglycéridémie chez 28 sujets normaux ($r = 0,10$) mais l'effectif de leur échantillon était restreint.

DUNN et MOSES (1965) (32) n'ont pas trouvé de corrélation significative ($r = 0,04$) entre la triglycéridémie et l'uricémie de 217 sujets normaux du sexe masculin (aucune liaison n'a été trouvée non plus, assez paradoxalement, dans cette étude entre triglycéridémie et cholestérolémie, ni entre triglycéridémie et obésité).

BARLOW (1966) (6) note l'existence d'une corrélation significative entre l'uricémie et la triglycéridémie de 70 femmes normales, mais ne semble pas l'avoir retrouvée dans un groupe de 70 sujets du sexe masculin.

BENEDEK (1967) (13) ne trouve pas de corrélation significative entre uricémie et triglycéridémie chez 225 hommes la liaison n'est pas non plus significative dans le sexe féminin mais il s'en faut de très peu, notamment chez les femmes âgées ($r = 0,29$ pour 40 sujets).

SCHWARTZ, BEAUMONT et PATOIS (1967) (98) ont trouvé une corrélation très significative entre uricémie et triglycéridémie ($r = 0,31$ p $0,001$) dans une population de 768 sujets du sexe

masculin employés par une compagnie de transports. La liaison reste significative, même si l'on tient compte de corrélations existant entre la corpulence et les taux de l'acide urique et des triglycérides en calculant des corrélations partielles.

La corrélation entre uricémie et triglycéridémie est à la limite de la signification dans un groupe de 78 femmes étudiées par les mêmes auteurs ($r = 0,17$).

C - Enfin, quelques auteurs se sont intéressés aux

relations existant entre l'uricémie des sujets et leur taux de bétalipoprotéines dans la population générale.

. SALVINI et VERDI (1959) (95) n'ont pas trouvé de corrélation significative entre le rapport bête/alpha lipoprotéines (mesuré par électrophorèse sur papier) et l'uricémie de 229 sujets normaux).

. RYCKEWAERT et coll. (1966) (91) ont trouvé une corrélation significative entre l'uricémie et le taux des bête lipoprotéines dosées par la méthode de Burnstein chez 137 sujets normaux du sexe masculin. Cette corrélation était moindre que celle existant dans cette étude entre l'uricémie et la cholestérolémie et ne représenterait que l'expression de celle-ci.

Au total, bien que les données des travaux précités ne soient pas parfaitement concordantes, on peut, semble-t-il, en conclure qu'il semble exister dans la population générale une relation entre le taux de l'uricémie et certains paramètres du métabolisme lipidique.

Une remarque mérite d'être faite :

On peut se demander si les corrélations qui semblent exister entre l'uricémie et le taux des différentes fractions lipidiques traduisent une liaison authentique ou si elles ne dérivent pas d'une corrélation de chacun des 2 paramètres avec un troisième et même facteur :

. On sait en ce qui concerne l'uricémie :

- qu'elle varie assez peu en fonction de l'âge dans le sexe masculin. Après une ascension assez rapide vers la puberté et au cours de l'adolescence, elle reste à peu près constante pendant toute la durée de l'âge adulte - tandis que dans le sexe féminin elle varie peu ou s'élève de façon très progressive jusqu'à l'âge de 45 ans, à partir duquel survient une majoration plus faible et plus rapide (90) ;

- qu'elle est plus forte dans le sexe masculin que chez la femme, la différence observée étant en moyenne de l'ordre de 1 mg / 100 ml jusqu'à 45 ans, puis seulement de 0,5 mg / ml après 55 ans (90) ;

- qu'il existe une corrélation positive significative entre le taux de l'uricémie et la corpulence des sujets, appréciée par le poids ou par la surface corporelle ;

- qu'elle est majorée par la richesse de l'alimentation en purines , en protéines, en alcool, mais aussi en lipides.

En ce qui concerne les paramètres lipidiques que :

- le taux du cholestérol tend à s'élever assez rapidement avec l'âge chez l'homme jeune, qu'il atteint ensuite un plateau à l'âge moyen de la vie, puis décroît légèrement ; dans le sexe féminin, il atteint une valeur maximum en moyenne un peu moins élevée, plus tardivement vers 55 ans, puis décroît un peu (88).

La cholestérolémie est liée pour la majorité des auteurs à la triglycéridémie.

La corrélation de la cholestérolémie avec l'obésité est diversement appréciée, faible et non significative pour certains, nettement significative pour d'autres ; lorsqu'elle existe, elle ne serait qu'apparente et dériverait de la liaison avec le taux des triglycérides .

- Le taux des triglycérides croît d'abord avec l'âge , puis devient stationnaire vers 40 à 50 ans et décroît ensuite légèrement.

La triglycéridémie des femmes est inférieure à celle des hommes à âge égal (Schwartz et coll.) (98).

Le taux des triglycérides est très nettement lié à la cholestérolémie (Carlson, Albrink, Beaumont) et à la corpulence (Lewis, Schwartz).

. Une étude soigneuse des corrélations partielles entre les différents facteurs faite par BEAUMONT et SCHWARTZ a montré que la triglycéridémie est liée en propre à l'uricémie (ainsi qu'à la cholestérolémie et à la corpulence) tandis que la cholestérolémie n'est liée en propre ni à la corpulence ni à l'uricémie, le lien qui apparait entre ces deux variables passant entièrement par le canal de la triglycéridémie (10 , 88, 98).

b - Corrélations entre l'uricémie et le taux des lipides circulants dans les populations de malades.

Il est intéressant de voir dans quelle mesure les corrélations qui semblent exister dans la population générale entre l'uricémie et le taux des lipides circulants sont retrouvées dans les populations de malades et notamment chez les sujets ayant une goutte ou une dyslipidémie.

. Chez les goutteux :

- FELDMAN et WALLACE (36) n'ont pas trouvé de liaison significative entre l'uricémie et la triglycéridémie de 34 goutteux.

- BENEDEK (13) n'a pas non plus trouvé de liaison significative entre l'uricémie et la cholestérolémie ni la triglycéridémie de 60 goutteux. Notons, toutefois, qu'il n'avait pas non plus trouvé de liaison entre ces paramètres dans sa série de témoins.

- BEAUMONT (1967) (10) semble par contre avoir retrouvé chez 34 goutteux des liens entre uricémie et cholestérolémie et triglycéridémie identiques à ceux qu'il avait mis en évidence dans la population générale.

- GUNTHER et coll (1967) (46) ont également mis en évidence une liaison significative entre l'uricémie et la triglycéridémie de 10 goutteux ($r : 0,581$ $p : 0,05$).

- Enfin, BARLOW (1968) (5) n'a pas trouvé de corrélation entre le taux des différents lipides circulants et l'uricémie maximale de 53 goutteux.

La majorité des auteurs dont les travaux ont porté sur un nombre relativement important de malades ne semble donc pas avoir retrouvé chez les goutteux de liaison significative entre l'uricémie et le taux des lipides sanguins -triglycéridémie en particulier- comme chez les témoins.

. Chez les sujets ayant une hyperlipidémie :

- BERKOWITZ (1964) (14) a trouvé une liaison très significative ($r : 0,64$) entre l'uricémie et la triglycéridémie dans un groupe de 100 sujets ayant une hyperlipidémie (composé de 50 sujets ayant une hypercholestérolémie pure et de 50 sujets ayant une hypertriglycéridémie associée) sans liaison concomitante entre uricémie et cholestérolémie.

- JENSEN (1966) (55) n'a pas trouvé de liaison significative entre l'uricémie et la cholestérolémie dans 2 groupes de sujets les uns normaux, les autres atteints d'hypercholestérolémie pure.

Les valeurs du coefficient de corrélation entre l'uricémie et la cholestérolémie calculées dans cette étude ont été respectivement :

$r = 0,039$ chez les 38 hommes ayant une hypercholestérolémie ;

$r = 0,043$ chez les 60 femmes ayant une hypercholestérolémie ;

$r = 0,293$ chez les 41 autres hommes ;

$r = 0,276$ chez les 46 autres femmes.

Aucune de ces valeurs ne permet de conclure à l'existence d'une liaison significative entre les deux variables dans aucun des groupes.

Toutefois, il est peut-être intéressant de noter que les valeurs de r trouvées chez des sujets normaux des deux sexes sont du même ordre de grandeur que celles calculées comme nous l'avons vu par un certain nombre d'auteurs dans la population générale ; elles permettraient de conclure à l'existence d'une liaison significative si elles avaient été notées dans des groupes de sujets d'effectifs à peine supérieurs à ceux qui ont été examinés.

La valeur du coefficient de corrélation étant au contraire bien plus faible chez les sujets ayant une hypercholestérolémie.

Si l'on admet avec BEAUMONT et SCHWARTZ que la liaison qui semble exister entre l'uricémie et la cholestérolémie chez les sujets normaux dérive des liaisons propres qui existent entre l'uricémie et la cholestérolémie d'une part, et le taux des triglycérides d'autre part, on peut être amené à penser que l'absence de liaison apparente entre uricémie

et cholestérolémie chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie essentielle est liée à une disparition chez eux de la liaison qui existe normalement entre la cholestérolémie et le taux des triglycérides - La surcharge portant électivement au cours de leur maladie sur les bêta lipoprotéines lourdes, riches en cholestérol mais pauvres en triglycérides.

- STREJCEK (1968) (101) enfin, n'a pas trouvé de liaison significative entre l'uricémie et les lipides totaux, le cholestérol ou les acides gras libres chez 23 sujets ayant une hyperlipémie idiopathique.

; D'autre part :

- SALVINI et VERDI (1959) (95) n'ont pas retrouvé chez 63 athéroscléreux la liaison entre uricémie et cholestérolémie qu'ils avaient mise en évidence chez 229 sujets normaux.

- PADOVA et BENDERSKY (89) et BECKET et LEWIS (12) n'ont pas trouvé de corrélation significative entre les paramètres dans des populations de diabétiques.

III - TRAVAIL PERSONNEL

A - MATERIEL ET METHODES

Le présent travail apporté essentiellement sur deux groupes de sujets ayant consulté les uns pour une goutte en Rhumatologie dans le Service du Professeur DELBARRE, les autres pour une hyperlipidémie idiopathique chez le Professeur Agr. J.L. de GENNES.

1 - Le groupe de goutteux

- Il est constitué de 77 malades :

- . Ces sujets sont tous de sexe masculin.
- . Chacun d'entre eux a une goutte en apparence primitive.

. Le diagnostic de goutte a dans tous les cas été étayé par 2 au moins des critères proposés à cet effet au Congrès de Rome sur l'Epidémiologie des Maladies Rhumatismales (21) :

- uricémie supérieure à 7,0 mg/100 ml
- présence de tophus
- mise en évidence de cristaux d'acide urique dans le liquide synovial ou de dépôts uratiques dans les tissus.
- Survenue d'accès fluxionnaires articulaires typiques devant au moins au début de la maladie, avoir un début brusque, être très douloureux et régresser complètement en une semaine ou deux.

. Les cas de goutte semblant manifestement secondaires à une hémopathie ou à une insuffisance rénale ont été exclues.

. Tout autre mode de sélection dans le choix des goutteux a été évité.

- Un bilan lipidique a été pratiqué à titre systématique chez tous ces goutteux.

Il a compris :

. Une mesure de la densité optique du sérum à jeun.

. Un dosage du cholestérol total par la méthode de Grigault.

. Un dosage des lipides totaux par la méthode de Chabrol et Charonnat.

. Un test de Kunkel-phénol.

. Un dosage des triglycérides par la méthode de Zilversmith et Van Haendel.

. Un dosage des phospholipides par la méthode de Zilversmith.

Ce bilan lipidique a été effectué chez 22 sujets alors qu'ils étaient soumis à un traitement hypo-uricémiant et chez les 55 autres en l'absence de toute thérapeutique de cet ordre.

- Un certain nombre d'autres données ont été recueillies chez ces malades :

- . Age du sujet
- . Poids
- . Taille
- . Indice de corpulence (rapport du poids / carré de la taille).

- . Age de début de la goutte.
- . Nombre d'articulations touchées par les accès.
- . Nombre de crise par an (avant tout traitement)
- . Existence éventuelle et importance des tophus.
- . Existence éventuelle et importance des arthropathies uratiques visibles sur les clichés des mains et des pieds.

. Uricémie de base (les dosages de l'uricémie ont été faits sur le plasma du malade à jeun, par la technique de l'uricase avec dosage spectrophotométrique dans l'ultra-violet (Kalckar-Praetorius), les malades étant alors hospitalisés et mis au régime apurinique standard du service apportant 2.200 calories/ 24 h (320 g de glucides, 70 de lipides et 50 de protides) ; le chiffre retenu a été obtenu en faisant la moyenne des résultats de deux dosages successifs.).

. Uraturie de base (dosée par la même méthode et dans les mêmes conditions sur les urines de 3 nycthémères successifs).

- . Cléarence de l'acide urique
- . Cléarence de la créatinine
- . Urée sanguine
- . pH urinaire
- . Glycémie à jeun
- . Tension artérielle
- . Anomalies éventuelles de l'électrocardiogramme évoquant une insuffisance coronarienne.
- . Anomalies du fond d'oeil.
- . Antécédents personnels éventuels :
 - de coliques néphrétiques
 - et d'accidents vasculaires athéromateux
- . Antécédents familiaux éventuels
 - de goutte
 - d'accidents artérioscléreux
 - de diabète.

* L'analyse de ces données a été effectuée selon le plan suivant :

- 1 - Comparaison des renseignements fournis par l'étude du métabolisme lipidique des 77 goutteux (valeurs moyennes et distribution des valeurs des principales fractions des lipides circulants, fréquence des anomalies lipidiques décelées) aux données d'une étude semblable effectuée par le même laboratoire dans un groupe témoin de 83 donneurs de sang sains , de sexe masculin comme les goutteux.

Les valeurs moyennes de chaque paramètre et les pourcentages de sujets présentant des anomalies lipidiques ont été comparés selon la méthode du calcul de l'écart réduit ou selon un test de t.

Les chiffres supérieurs à 3 g/l pour la cholestérolémie, à 2 g/l pour la triglycéridémie et à 9 g/l pour les lipides totaux ont été considérés comme pathologiques.

Les sujets chez qui au moins un des critères précédents était satisfait ont été considérés comme présentant une hyperlipidémie. Ces hyperlipidémies ont été divisées en 3 groupes en fonction de leur formule biologique :

- Hypercholestérolémies pures, avec un chiffre de triglycérides inférieur à 1,50 g/l et un rapport triglycérides / cholestérol inférieur à 0,5, que nous assimilons en gros aux hyperlipidémies de type II de la classification de Fredrickson.

- Hyperglycéridémies largement prédominantes, avec un rapport triglycérides / cholestérol supérieur ou égal à 1,5 qui, chaque fois qu'elles ont été rencontrées, ont pu être étiquetées comme une hyperlipoprotéinémie de type IV par la pratique d'une électrophorèse selon la technique de Lees.

- Hyperlipidémies mixtes comprenant toutes les hyperlipidémies n'entrant pas dans les deux groupes précédents, pratiquement assimilables aux hyperlipoprotéinémies de type III de la classification de Fredrickson.

Nous nous sommes efforcés enfin de tenir compte de l'influence éventuelle sur nos résultats de l'âge des sujets qui différait sensiblement dans notre groupe de goutteux et chez les témoins.

2 - Etude dans le groupe de goutteux, des coefficients de corrélation entre le taux des lipides circulants et la valeur des divers autres caractères quantitatifs étudiés à la recherche de liaisons significatives éventuelles entre certains de ces paramètres.

3 - Enfin, deux méthodes d'approche ont été employées pour essayer de savoir si l'association d'une goutte et d'une hyperlipidémie (ou du moins de certains types d'hyperlipidémies) méritait d'être considérée comme une entité ayant une certaine individualité :

- La première a consisté en une analyse en composante principale (13 bis) dont on peut très schématiquement résumer le principe de la façon suivante :

La valeur de 11 paramètres parmi lesquels ne figurent pas les différentes fractions des lipides circulants a été retenue pour assigner une place à 77 points représentant nos 77 goutteux dans un espace vectoriel à 11 dimensions correspondant chacune à l'un des 11 paramètres (qui sont les suivants : ancienneté de la goutte, âge de début de la goutte, uricémie, uraturie, importance des tophus, importance des arthropathies uratiques, nombre d'articulations touchées par les accès, indice corporel, glycémie, tension artérielle, survenue d'accidents vasculaires).

Une série de calculs effectués sur ordinateur a permis de déterminer , à partir de ces données, 3 axes privilégiés (vecteurs propres) et les coordonnées de chacun des points par rapport à ces trois axes qui représentent pour chaque individu trois nouveaux paramètres résumant au mieux pour lui l'ensemble des 11 paramètres de départ. On peut ainsi réaliser une représentation concrète du nuage de points sur les 3 plans factoriels définis chacun par deux des 3 vecteurs propres.

Il ne reste plus alors qu'à visualiser commodément les points représentant les gouteux ayant une hyperlipidémie et à voir si sur les représentations graphiques finales ils sont ou non groupés en un nuage distinct de celui des points représentant les autres gouteux, ce qui suggérerait une certaine individualité de la maladie qu'ils présentent.

On a essayé ensuite d'obtenir quelques précisions supplémentaires en réalisant une analyse discriminante à visée descriptive (13 ter) à partir des mêmes paramètres. Les 77 malades ont été ici séparés en 3 groupes en fonction de leurs paramètres lipidiques (gouteux normo-lipidémiques , gouteux ayant une hypercholestérolémie pure et malades ayant une hyperlipidémie mixte ou une hyperglycéridémie majeure) . Par une analyse voisine de la précédente on détermine deux vecteurs tels que les coordonnées des 77 points selon ces axes soient le plus proche possible pour des individus appartenant à la même classe et les plus éloignées possible

pour des sujets de classes différentes(ce qui revient à minimiser la variance intra-classe et à maximiser la variance inter-classe).

La visualisation graphique permet là encore d'apprécier la superposition ou la séparation des nuages de points correspondant aux différentes classes et ainsi l'existence ou non à leur égard d'une fonction discriminante , c'est à dire d'un ou de plusieurs paramètres discriminants indépendamment des paramètres lipidiques.

- La seconde tentative d'approche a consisté en une simple comparaison des goutteux atteints des divers types d'hyperlipidémies et de ceux qui en étaient indemnes en fonction des divers paramètres connus chez chacun d'eux , considérés tour à tour et de façon individuelle et non plus globalement comme au cours de l'analyse précédente.

2 - Le groupe des hyperlipidémiques.

Il est constitué de 33 malades.

. Ces sujets ont tous une hyperlipidémie en apparence idiopathique.

. Parmi eux :

- 17 sujets , tous du sexe masculin, présentaient une hyperlipidémie de type III ou de type IV. (Le type de l'hyperlipidémie de ces malades a été établi chez 12 d'entre eux

sur les données d'une électrophorèse sensibilisée des lipoprotéines, les 5 autres cas ayant été étiquetés en se fondant sur les seules données du bilan lipidique en utilisant les critères précédemment cités).

- 16 malades (6 hommes et 10 femmes) ont une hyperlipidémie de type II à type de xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale chez 12 d'entre eux et d'hypercholestérolémie essentielle chez les 4 malades restants.

. Autant que faire se peut, toute sélection a été évitée dans le choix de ces malades.

- Un dosage de l'uricémie par la technique de Kalckar-Praetorius a été pratiqué à titre systématique chez ces sujets ainsi qu'un interrogatoire à la recherche d'accès goutteux éventuels dans leurs antécédents.

- Un certain nombre d'autres données ont été recueillies en outre chez ces malades :

. Age (et sexe) du sujet

. Poids

. Taille

. Indice de corpulence

. Principaux signes cliniques de l'hyperlipidémie (notamment nombre de xanthomes tendineux dans le groupe des hyperlipidémies de type II).

. Survenue éventuelle d'accidents vasculaires d'origine athéromateuse.

. Tension artérielle

. Valeur des différents paramètres du bilan lipidique (lors du bilan le plus perturbé puis lors du bilan contemporain du dosage de l'uricémie).

. Existence éventuelle d'un diabète patent ou de perturbations de l'hyperglycémie provoquée.

. Données de l'enquête génétique :

. Antécédents familiaux d'hyperlipidémie lorsque des dosages ont pu être faits, de diabète ou d'accidents vasculaires.

- L'analyse de ces données a été effectuée selon le plan suivant :

Les deux groupes de malades atteints les uns d'hyperlipidémies de types III ou IV et les autres d'hyperlipidémies de type II ont été considérés séparément, la fréquence de l'hyperuricémie devant d'après les données de la littérature y différer vraisemblablement de façon notable.

Dans chacun de ces deux groupes :

. L'uricémie moyenne des sujets ainsi que la fréquence de l'hyperuricémie (définie en prenant comme limite supérieure de l'uricémie normale les valeurs recommandées au Congrès de Rome, de 7 mg / 100 ml dans le sexe masculin et de 6 mg / 100 ml dans le sexe féminin) ont d'abord été calculées.

Les valeurs ainsi trouvées dans le groupe des hyperlipidémies de type III et IV ont été comparées aux résultats obtenus dans la série témoin de notre service constituée de 194 sujets de sexe masculin et d'âges comparables à ceux des malades. (L'absence d'homogénéité quant à leur sexe des sujets du groupe des hyperlipidémies de type II, joint à son effectif relativement restreint a malheureusement empêché de faire ici une comparaison identique à laquelle on puisse accorder quelque valeur).

Une étude des coefficients de corrélation entre le taux de l'uricémie et celui des principaux éléments des bilans lipidiques a été effectuée à la recherche de liaisons significatives éventuelles entre ces paramètres.

Enfin, chez les malades atteints d'hyperlipidémies de type III ou IV , une comparaison a été faite entre les sujets normo et hyper-uricémiques afin de tenter de voir si l'élévation de l'uricémie fréquemment constatée chez eux allait de pair avec quelques autres particularités.

3 - En outre, les observations de quelques cas d'association entre une goutte et une hyperlipidémie sévère seront rapportées avec quelque détail, en essayant d'en tirer quelques renseignements sur la signification de ces associations.

Parmi ces cas :

5 ont été dépistés grâce à l'étude systématique des lipides de nos 77 goutteux, un autre a été reconnu de la même façon mais après cloture de notre enquête chez un goutteux de l'Hôpital Cochin, 5 nous ont été communiquées par le Professeur Agr. J.L. de GENNES.

5 sujets ont une goutte et une XTHF et 5 sujets ont une goutte et une hyperlipidémie de type III ou IV sévère avec un chiffre de lipides totaux supérieur à 15 g/l (2 une hyperlipidémie de type III et 3 une hyperlipidémie de type IV).

B - RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'ETUDE DES PRINCIPALES FRACTIONS DES LIPIDES CIRCULANTS CHEZ 77 GOUTTEUX.

1 - Les résultats des bilans lipidiques pratiqués à titre systématique chez nos 77 goutteux ainsi que les autres données recueillies chez eux sont inscrites dans les tableaux suivants dans lesquels les malades ont été divisés en 4 groupes en fonction des résultats de leur bilan lipidique incluant respectivement : les sujets ayant un bilan sans perturbation notable et les malades ayant , selon les critères énoncés ci-dessus, une hypercholestérolémie pure, une hyperlipidémie mixte ou une hypertriglycéridémie largement prédominante.

L'importance des tophus a été cotée de 0 à 2 (0 correspondant à l'absence de tophus, 1 à l'existence d'un tophus unique ou de quelques micro-tophus, 2 aux gouttes polytophacées). L'importance des arthropathies uratiques a été cotée de même de 0 à 2 en se fondant sur l'aspect des clichés des mains et des pieds qui ont été pratiqués chez tous nos sujets (0 correspondant à des clichés normaux, 1 à des anomalies radiologiques discrètes - pincement des interlignes, ostéophytose , petites géodes -, 2 à la présence au sein des extrémités osseuses de volumineuses géodes ou d'encoches de plus de 5 mm de diamètre).

Les seules anomalies de l'ECG retenues ont été celles qui évoquaient l'existence d'une coronarite.

Les anomalies du fond d'oeil (F.O.) ont été cotées de 0 à 4 , selon qu'elles étaient absentes ou qu'elles correspondaient à l'un des 4 stades classiques.

Tableau n° 6 - GOUTTEUX AYANT UNE HYPERLIPIDEMIE
HYPERCHOLESTEROLEMIES PURES

Nom et prénom	Age	Poids	Taille	Indice de corpulence	Age de début de la goutte	Nombre d'articulations atteintes
ADJ.. Adrien	54	66	1,69	23,08	40	7
BAZ.. Gérard	59	84	1,82	25,37	53	7
DEL.. Maurice	67	97	1,70	33,56	50	10
MON.. Eloi	34	62	1,62	23,66	26	6
PAT.. Marcel	49	88	1,72	29,73	45	2
PIL... Henry	33	74	1,71	25,30	27	10
QUA.. Jean	65	90	1,82	27,13	50	5
BRU.. Mic hel	33	66,5	1,75	21,71	30	4
PEL.. Pierre	39	92	1,68	32,62	25	8
RON.. Jacques	29	89	1,90	24,65	24	2
TIS... Léon	66	77	1,71	26,37	50	4
FAU.. Jean	47	78	1,72	26,35	39	5
BOB.. Michel	56	80	1,80	24,69	52	4
ROT.. Antoine	68	71	1,60	27,73	34	6
RIC... Pierre	56	91	1,80	28,09	45	8
ARL.. André	73	76	1,64	28,25	38	10
LAL.. Henri	45	137	1,82	41,39	25	5

HYPERLIPIDEMIES MIXTES

DEV.. Gaston	57	67	1,71	22,94	46	10
LAT.. Maxime	60	83	1,65	30,51	36	3
VAL.. Roger	54	68	1,71	23,25	47	4
KOC.. Hubert	42	98,3	1,82	29,68	32	6
LES.. Paul	48	67	1,70	23,18	20	4
DOA.. Jacques	45	94	1,80	29,01	42	2
FER.. Marcel	57	83	1,79	25,90	16	6
NIC.. Charles	64	85	1,82	25,68	40	4
PEA.. André	61	75	1,76	26,88	44	12
SUZ.. Alexandre	68	69	1,72	23,32	20	10
JOB.. Pierre	59	77,5	1,67	27,79	54	3
FRA.. Claude	42	83	1,72	28,01	30	6
GOS.. André	44	96	1,75	31,37	37	6
LEC.. Roger	44	71	1,71	24,31	23	5
MAR.. Antoine	47	82,7	1,80	25,52	44	7
HER.. Marcel	51	81	1,74	26,75	44	7
MAR.. Henri	55	96	1,78	30,30	39	4
DAT.. Marc	44	87	1,77	27,77	32	16

GOUTTEUX ayant une HYPERGLYCERIDEMIE LARGEMENT

JES... Joseph	41	86	1,70	29,76	23	11
RAP... Giovanni	61	80	1,79	24,97	60	1
DESAL.. Salvato.	59	75	1,68	26,59	56	11
LAU... Claude	63	69,5	1,63	26,12	61	1

cholestérolémie > 3 g/l et /ou lipides totaux > 9 g/l et/ou triglycérides > 2 g/l)
 triglycéridémie ≤ 1,50 g/l et rapport triglycéridémie/ cholestérolémie < 0,5)

Nombre d'accès par an	Tophus	Arthropathies uratiques	Uricémie	Uraturie	cléarence de l'acide urique.	cléarence de la créatinine	urée sanguine	pH
3	0	0	8,20	480	6,55	88,00	0,25	7,65
6	1	1	10,56	395	4,24	95,64	0,35	5,1
12	0	2	8,22	650	6,09	94,45	0,30	5,12
4	0	1	9,30	650	5,65	84,23	0,35	5,5
1	0	0	8,44	647	8,13	93,00	0,35	5,36
12	0	2	12,22	287	2,78	49,29	0,65	5,4
2	0	1	8,50	600	5,67	96,38	0,20	5,12
5	1	0	9,74	624	5,21	115,87	0,25	5
12	2	1	10,44	528	4,09	96,00	0,35	7,8
1	0	0	9,40	400	5,02	95,50	0,45	-
1	1	0	9,68	489	4,73	97,33	0,35	5,2
2	1	0	7,90	441	5,01	96,13	0,25	6,3
3	0	1	9,12	506	4,87	85,44	0,40	-
10	2	2	9,64	413	3,35	55,00	0,30	5,2
1,5	1	0	8,50	560	6,65	-	0,30	-
6	2	2	8,94	480	-	-	0,30	-
3	1	0	9,16	853	8,33	145	-	-

2	2	2	8,04	370	8,50	132,00	0,35	5,4
2	0	1	10,98	359	6,75	55,87	0,60	5,02
1	1	0	10,38	303	4,03	77,52	0,45	5,23
12	2	0	9,56	608	8,01	77,81	0,35	-
6	1	2	8,46	680	6,83	83,96	0,30	5,3
1	1	0	8,68	488	7,33	198,00	0,25	5,4
12	1	1	10,20	540	6,25	79,87	0,25	4,8
1	0	0	8,68	687	8,21	78	0,45	5,4
4	2	2	10,50	250	4,14	81,80	0,25	5,1
12	2	2	10,94	490	3,12	41,00	0,30	5,8
6	0	0	9,32	536	5,26	62,00	0,45	5,4
5	1	1	11,68	577	5,85	-	0,25	5,08
4	1	0	10,34	550	-	-	0,25	-
3	0	2	9,80	413	3,49	-	0,35	5,7
4	0	0	10,40	300	-	-	0,40	6,4
18	1	2	8,88	513	-	-	0,30	7,2
1	1	0	10,20	600	-	-	0,35	5,68
12	2	2	9,72	598	5,53	96,54	-	5,2

PREDOMINANTE (rapport Triglycérides / cholestérolémie ≥ 3/2

40	2	2	10,44	690	6,45	100,00	0,25	5,12
1	2	2	10,14	642	5,56	73,19	0,30	5,4
6	0	1	9,08	532	5,71	107,00	0,30	5,35
1	0	0	8,82	380	2,38	-	0,90	-

Lycémie	T.A	Anomalies	Anomalies	Antécédents personnels		Antécédents familiaux		
		de l'E.C.G.	du F. O.	C.N.	Ac. Ather.	G .	Ac.Ath.	D
1,00	11-7	0	0	+	0	0	0	0
1,00	19-9,5	0	1	0	0	0	+	+
1,05	15-8	0	0	0	0	0	0	0
1,00	12-8	0	0	0	0	+	0	0
1,00	18-12	0	2	+	0	0	0	0
0,90	14-8	0	0	+	0	0	+	0
0,90	14-8	0	0	0	0	0	0	0
0,90	14-7	0	0	+	0	0	+	+
1,05	16-10	-	-	0	0	0	+	+
1,05	13-8	0	0	0	0	0	+	+
0,90	21-12	+	-	0	+	0	0	0
0,95	14-10	-	-	0	0	+	0	0
1,00	12,5-8	0	-	0	0	+	+	0
0,80	17-8	+	2	0	+	0	+	0
1,00	15-8	+	-	0	+	0	0	0
-	-	0	0	0	0	0	0	0
1,05	21-14	0	1	+	0	0	0	0

1,40	12-7	0	0	0	0	0	0	0
1,30	15-9	0	0	0	0	+	0	0
0,95	15-8	0	0	0	0	0	0	0
1,10	11-8	0	0	+	0	+	0	+
0,90	14-9	0	0	+	0	+	0	0
0,90	14-8	-	-	0	0	0	+	0
1,10	15-9	0	-	0	0	+	0	0
1,40	15-10	0	-	+	+	+	+	0
0,95	15-10	-	0	0	0	0	0	0
0,90	16-9	0	-	0	0	0	0	0
0,90	13,5-9	-	1	+	0	+	0	0
1,20	16-11	0	0	0	0	0	0	+
0,95	14-7	-	-	0	0	+	0	0
1,00	12-8	0	0	0	0	+	0	0
1,10	13-7	0	0	0	0	+	0	0
0,95	12-9,5	0	-	+	0	0	0	0
1,10	13,5-9	-	-	+	0	+	0	0
1,15	12,5-9	-	-	0	0	0	0	0
0,90	16-9	0	0	+	0	0	0	0
1,10	19-9	+	2	0	+	0	0	0
0,90	19-9	0	0	+	+	0	+	0
2,00	24-13	0	2	0	+	+	+	0

Bilan lipidique

DO	C	LT	KP	T	PL
0,080	3,3	9,50	33	0,72	2,60
0,090	3,3	10,00	34	1,30	2,75
0,080	3,3	10,80	30	0,95	2,70
0,160	3,7	12,0	37	1,30	3,20
0,100	3,2	10,00	46	1,44	3,50
0,080	3,0	9,50	33	0,72	2,60
0,080	3,2	10,0	43	0,92	3,00
0,080	3,0	9,10	46	0,60	2,95
0,085	3,5	10,70	40	0,84	3,40
0,080	3,7	12,4	64	0,96	3,20
0,080	3,5	10,60	50	1,20	3,5
0,080	3,8	11,30	55	1,18	3,60
0,080	3,1	9,3	39	1,12	2,9
0,080	4	11,80	75	0,74	3,4
0,080	3,1	9,5	38	1,10	3,00
0,080	3,7	11,00	36	0,80	3,30
0,105	3,4	10,40	30	0,60	2,75

0,140	2,4	9,50	35	2,60	2,40
0,080	2,9	9,20	44	1,66	2,70
0,380	4,9	17,9	57	3,20	3,5
0,080	3,0	9,90	30	1,72	3,05
0,250	3,5	13,50	71	3,20	3,30
0,080	3,0	9,80	41	1,85	2,81
0,140	3,7	12,50	67	2,45	3,6
0,115	2,7	10,80	32	2,4	2,75
0,080	3,4	11,30	67	1,54	3,20
0,240	3,5	12,40	64	2,15	3,60
0,100	2,70	9,60	39	1,90	3,50
0,080	3,3	11,30	37	2,05	2,75
0,090	2,5	10,40	32	3,00	2,4
0,120	2,1	10,50	63	2,55	1,80
0,080	3,2	11,00	41	2,00	2,90
0,155	3,2	12,00	33	2,04	2,80
0,100	2,4	10,70	45	2,4	3,10
0,080	2,8	11,80	52	3,00	2,95

0,870	3,5	29,00	165	11,00	3,10
0,170	2,6	12,8	48	3,90	3,00
0,510	3,5	20,80	102	7,50	3,35
0,140	2,4	10,40	36	3,60	3,00

Tableau n° 7 - GOUTTEUX N'AYANT PAS D'HYPERLIPIDEMIE

Nom et prénom	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (m)	Indice de corpulence	Age de début de la goutte	Nombre d'articul. atteintes.	Nombre d'accès par an.
CLE...René	66	82,5	1,66	30,00	49	6	5
GAU... Jean	55	76	1,63	28,57	42	5	3
LAT... Pierre	55	80	1,73	26,75	33	14	12
LEM...Henry	40	78	1,84	23,01	28	9	7
RAO... Robert	43	65	1,72	21,96	43	4	12
SAU... Marcel	50	90	1,74	29,70	35	10	12
VEL... Lucien	55	74	1,69	25,67	44	14	12
CHA... André	71	87,2	1,79	27,25	50	3	3
DEL... Jean	69	73	1,63	27,48	57	6	3
FRE... Albert	75	79,5	1,65	29,23	45	6	12
GIR... René	50	64,5	1,72	21,80	47	2	1
ZON... Bernard	39	76	1,65	27,92	34	6	3
POI... Emile	65	84,9	1,75	27,72	59	2	0,5
SAD... Georges	60	74	1,67	26,53	60	1	1
BOR... Roger	50	70	1,66	25,45	42	2	2
BOU... Maurice	68	75	1,76	24,21	53	4	12
CIT... Edouard	70	70	1,67	25,08	40	14	4
GEN... Claude	66	66	1,69	23,08	38	10	7
LAC... Eloi	66	88	1,61	33,98	52	12	1
MOS... Valentin	38	83	1,72	28,04	35	7	12
MUL... André	72	64	1,61	24,69	72	2	1
FLO... J. Paul	51	89	1,72	30,07	41	8	17
HER... Marius	62	80	1,74	26,42	62	3	1
NAD... Alain	26	67	1,78	21,14	17	16	4
SEJ... Pierre	55	76	1,69	26,61	45	40	2
COL... Roger	48	88	1,63	33,12	35	4	2
VEN... Jean	35	84	1,70	29,07	33	4	1
CAS... Paul	68	95	1,70	32,87	60	5	1
AUT... Alain	70	80	1,72	27,03	47	10	3
CHE... André	80	70	1,76	22,58	76	4	0,5
DIE... Jean	37	71,6	1,73	27,32	32	1	3
GIL... Charles	59	72	1,66	24,72	41	13	12
GRA... Henry	57	81	1,70	28,03	48	2	0,25
MEN... Jacques	48	72	1,60	28,12	41	6	2
PHI... Eugène	41	101	1,68	35,81	29	5	1,5
POU... Albert	49	87	1,73	29,07	42	9	3
BAT... Camille	69	65	1,68	23,03	26	12	12
RAM... Jean	54	85	1,66	30,85	51	3	4

ophus	Arthropathies uratiques.	Uricémie mg/100ml	Uraturie mg/24 h.	Clearance de l'acide urique.	clearance de la créatinine	urée sanguine (g/l)	pH urinaire
1	0	12,6	560	6,57	95,14	0,35	5,48
0	1	8,56	800	7,13	89,00	0,35	6,20
2	2	10,90	416	3,85	100,69	0,25	5,18
2	0	12,00	275	2,64	81,40	0,25	-
0	0	9,25	491	5,65	100,00	0,15	5,60
2	2	8,87	575	7,18	121,00	0,35	5,45
2	1	11,50	540	4,19	49,96	1,40	5,00
2	2	9,04	434	3,68	77,61	0,25	5,95
0	1	9,26	570	10,60	78,19	0,30	5,50
2	2	8,46	335	3,29	65,00	0,40	5,50
0	0	9,29	973	10,47	77,01	0,20	-
0	0	8,16	377	4,93	110,00	0,30	5,10
0	1	8,14	667	5,23	82,93	0,35	5,45
0	0	7,60	571	6,97	70,12	0,25	6,50
1	0	8,9	450	3,56	57,25	0,45	-
0	0	9,16	535	4,68	94,00	0,45	5,50
2	2	8,20	366	5,24	57,21	0,35	6,3
2	2	10,90	342	3,86	74,18	0,40	5,15
2	2	9,50	407	3,06	97,7	0,50	-
0	1	8,06	542	10,5	-	0,25	6,2
0	1	8,74	301	2,82	43	0,50	5,1
2	2	9,16	503	5,24	90,00	0,25	5,9
0	1	7,86	380	3,95	112	0,25	-
2	2	13,74	937	4,83	81,04	0,35	5,2
0	2	9,44	723	4,91	89,87	0,20	7,2
0	1	9,52	492	5,45	95,71	0,35	-
1	0	8,44	652	7,63	116,79	0,25	5,2
0	1	10,04	566	3,98	66,30	0,35	5,0
2	2	11,16	635	8,3	-	0,20	-
2	2	9,80	345	2,48	-	0,45	5,1
0	1	7,60	556	3,49	-	0,30	7,3
1	1	8,64	347	-	100,00	0,50	-
0	0	8,64	324	4,88	-	0,30	4,95
0	0	9,46	514	2,73	-	0,25	5,1
1	1	11,36	627	5,04	-	0,25	5,05
0	0	10,74	434	7,14	-	0,25	7
0	2	8,80	361	-	67,00	0,30	-
0	0	8,48	600	-	-	0,35	-

Glycémie à jeun g/l	T.A	Anomalies		Antécédents personnels		Antécédents familiaux		Diabète
		ECG	FC	coliques néphrétiq.	accidents athéromateux.	Goutte	Accident athéromateux	
1,45	15-9	0	0	+	0	0	0	0
0,95	13-7	0	0	+	0	+	0	0
1,00	14-10	0	0	0	0	+	0	0
0,95	15-10	0	0	0	0	0	0	0
1,00	14-7,5	+	0	0	0	0	0	0
1,10	14-9	0	I	0	0	0	0	0
1,05	11-8	0	2	+	+	0	0	0
1,00	16-9	+	0	+	+	0	0	0
0,90	15-7	0	1	0	0	0	+	0
0,80	15-8	+	2	+	0	+	+	0
1,00	16-8	+	0	+	0	0	0	0
0,90	15-8	0	0	0	0	0	0	0
1,10	16-10	+	0	+	0	0	0	+
1,00	11-6	0	0	0	0	0	0	0
1,00	13-7	0	0	0	0	0	0	0
1,10	18-9	0	-	0	0	+	0	0
1,15	14-8	0	1	0	0	0	0	0
0,95	13-7	+	-	0	+	0	0	0
1,10	21-9	+	3	0	+	0	0	0
1,00	13-7	0	-	0	0	0	+	0
0,90	14,5-8,5	-	-	0	+	0	0	0
1,00	18-11	+	-	+	0	+	0	0
1,10	15-9	0	-	0	0	+	0	0
0,80	16-10	0	-	0	0	0	+	0
1,00	14-8	-	-	0	0	+	0	0
1,45	20-13	0	0	0	0	0	+	+
1,10	17-9	-	0	0	+	0	0	0
1,40	19-11	0	-	0	+	0	0	0
0,85	11-6	0	-	+	0	0	0	0
1,00	18-9	+	-	0	+	0	+	0
1,15	13-8	0	-	+	0	0	0	0
2,12	16-8	+	-	0	+	0	0	0
1,00	16-10	+	-	0	+	0	0	0
1,10	15-8	+	1	0	0	0	0	0
1,00	17,5-10	+	0	0	0	+	0	0
0,98	12-7,5	0	-	0	0	0	0	0
1,30	16,5-8	0	-	0	0	0	0	0
1,10	16-11	-	-	0	0	0	0	0

Bilan lipidique

DO	C (g/l)	LT (g/l)	KP (°Vernes)	T (g/l)	PL (g/l).
0,080	2,4	8,50	25	0,95	2,40
0,080	2,6	8,00	24	1,34	2,10
0,080	2,5	7,10	22	0,95	2,10
0,080	2,5	8,50	23	0,48	2,80
0,080	2,4	8,10	40	1,08	2,30
0,080	2,4	8,50	36	1,30	2,40
0,080	2,2	7,00	15	0,86	2,00
0,080	2,5	8,00	22	0,25	2,20
0,080	2,3	8,70	22	0,88	2,10
0,080	2,5	7,10	17	0,56	2,35
0,080	2,3	7,30	30	0,28	2,25
0,080	2,6	8,7	33	0,90	2,10
0,080	2,55	7,34	-	1,35	2,78
0,080	2,4	8,20	26	1,25	2,10
0,080	2,8	9,00	24	1,60	2,30
0,080	2,3	8,10	19	0,50	2,20
0,080	2,0	7,80	19	0,54	1,85
0,080	2,5	8,00	21	0,92	2,20
0,140	1,80	8,50	24	1,30	2,00
0,080	2,5	8,5	36	1,30	2,20
0,095	2,60	8,80	32	0,95	2,70
0,150	2,9	9,00	36	1,20	3,05
0,080	2,4	8,00	22	1,38	2,00
0,080	2	7	11	0,65	2,10
0,080	1,86	5,08	-	1,17	1,75
0,080	2,4	8	21	1,35	2,30
0,080	3,00	8,90	39	1,36	2,85
0,080	2,50	8,00	22	1,40	2,35
0,145	2,7	8,70	23	1,50	2,50
0,080	2,2	6,70	28	0,76	2,5
0,080	1,90	6,80	16	1,20	1,70
0,120	2,6	9,00	22	1,85	2,10
0,080	2,1	7,80	17	1,50	1,90
0,080	2,5	8	22	0,60	2,20
0,080	1,9	6,5	20	0,98	1,80
0,185	2,5	8,10	19	0,62	2,00
0,080	2,6	9,00	28	1,90	2,50
0,080	2,4	7,80	39	0,65	2,20

2 - Résultats comparés de l'étude des principales fractions des lipides circulants des 77 goutteux et de 83 témoins sains de sexe masculin.

a - La cholestérolémie

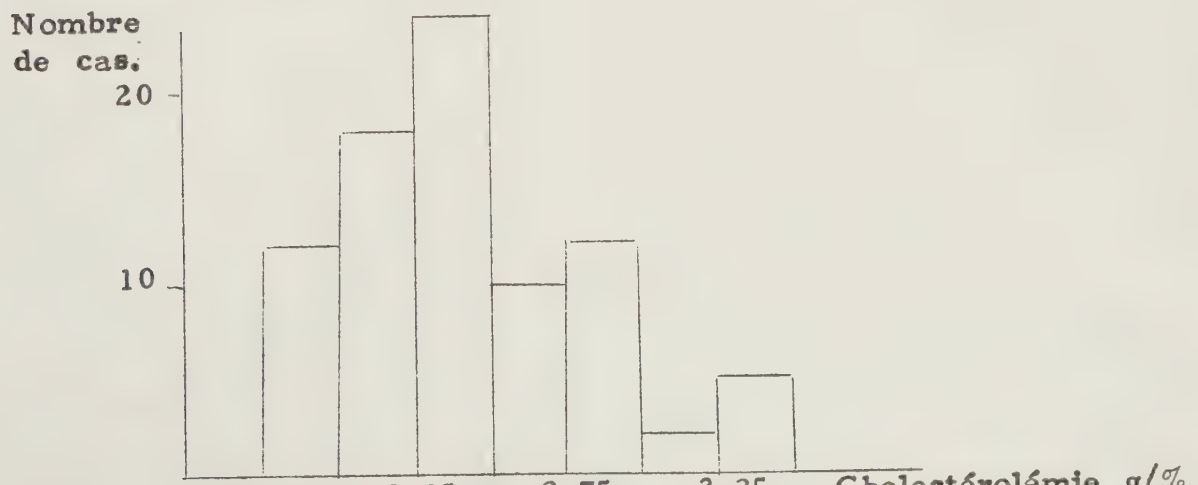
1 - Chez les témoins :

- La valeur moyenne de la cholestérolémie est : 2,48 g. ‰ . avec un écart type de 0,41 g ‰ . et des valeurs extrêmes qui sont respectivement 1,80 et 3,50 g ‰ . .

- La distribution des valeurs de la cholestérolémie et l'histogramme correspondant sont les suivants :

Cholestérolémie comprise entre :	Nombre de cas :
1,76 et 2 g ‰	12
2,01 et 2,25 g ‰	18
2,26 et 2,50 g ‰	24
2,51 et 2,75 g ‰	10
2,76 et 3 g ‰	12
3,01 et 3,25 g ‰	2
3,26 et 3,50 g ‰	5

1. Histogramme n° 1



Comme on le voit, 7 sujets sur 83 soit 8,43 % ont une cholestérolémie supérieure à 3 g ‰.

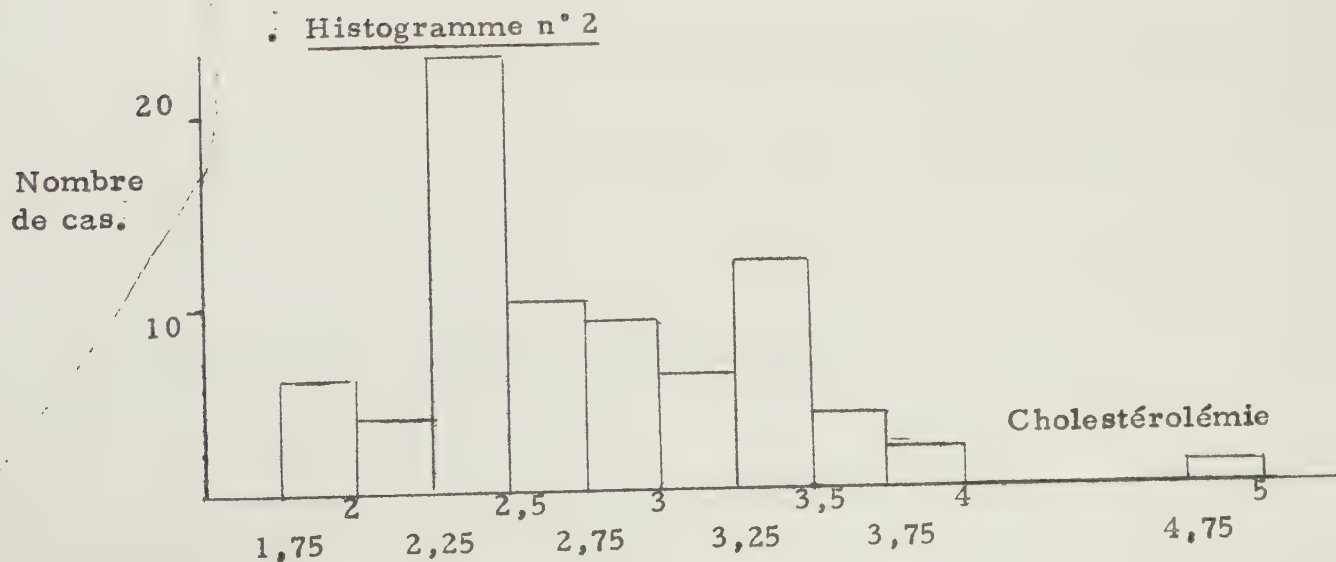
L'étude de la droite de Henry a montré que la distribution des valeurs de la cholestérolémie dans notre groupe de témoins s'écartait peu d'une distribution normale.

2 - Chez les goutteux :

- La valeur moyenne de la cholestérolémie est 2,80 ‰ avec un écart-type de 0,58 g ‰. et des valeurs extrêmes qui sont respectivement 1,80 et 4,90 g ‰.

- La distribution des valeurs de la cholestérolémie et l'histogramme correspondant sont les suivants :

Cholestérolémie comprise entre :	Nombre de cas
1,76 et 2 g ‰	6
2,01 et 2,25 g ‰	4
2,26 et 2,50 g ‰	23
2,51 et 2,75 g ‰	10
2,76 et 3 g ‰	9
3,01 et 3,25 g ‰	6
3,26 et 3,50 g ‰	12
3,51 et 3,75 g ‰	4
3,76 et 4 g ‰	2
4,01 et 4,25 g ‰	0
4,26 et 4,50 g ‰	0
4,51 et 4,75 g ‰	0
4,76 et 5 g ‰	1



. Comme on le voit 25 goutteux sur 77 , soit 32,47 % , ont une cholestérolémie supérieure à 3 g %.

. L'étude du graphique des fréquences cumulées a montré qu'il était moins linéaire que chez les témoins sans que cela soit suffisant pour exclure complètement la possibilité que notre groupe de goutteux soit extrait d'une population où la cholestérolémie aurait une distribution normale.

3 - En comparant goutteux et témoins, on note que :

- La cholestérolémie moyenne des goutteux ($2,80 \pm 0,58$ g %) est plus élevée que celle des témoins ($2,48 \pm 0,41$ g %). La différence entre ces deux moyennes est statistiquement significative ($p < 0,001$).

- Le pourcentage de sujets ayant une cholestérolémie supérieure à 3 g % est plus élevée chez les goutteux (32,47 %) que chez les témoins (8,43 %).

La différence entre ces deux pourcentages est également statistiquement significative ($p < 0,001$)

b - Le taux des triglycérides.

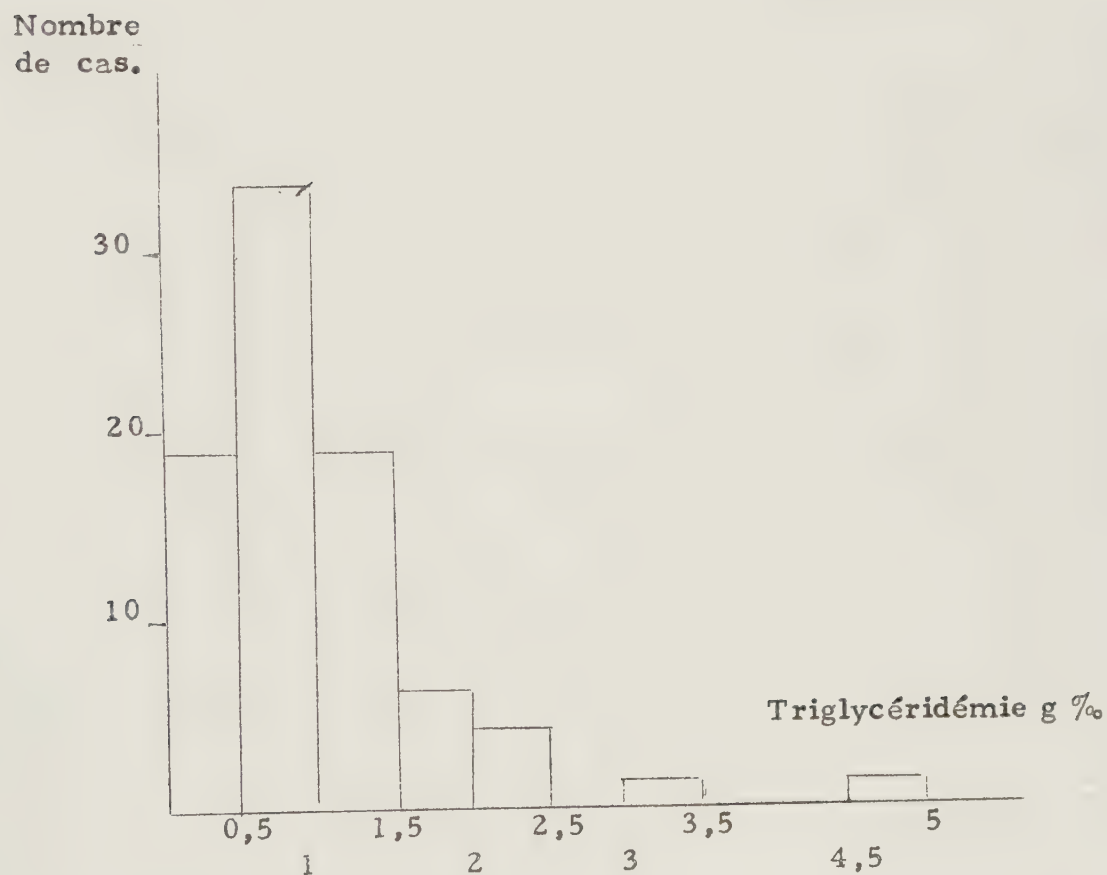
1 - Chez les témoins

- La valeur moyenne de la triglycéridémie est 1,029 g % avec un écart-type de 0,696 g % et des valeurs extrêmes qui sont respectivement 0,30 et 4,7 g %.

- La distribution des valeurs de la triglycéridémie et l'histogramme correspondant sont les suivants :

Triglycérémie comprise entre:	Nombre de cas
0 et 0,50 g ‰	19
0,51 et 1 g ‰	33
1,01 et 1,50 g ‰	19
1,51 et 2 g ‰	6
2,01 et 2,50 g ‰	4
2,51 et 3 g ‰	0
3,01 et 3,50 g ‰	1
3,51 et 4 g ‰	0
4,01 et 4,50 g ‰	0
4,51 et 5 g ‰	1

• Histogramme n° 3



Comme on le voit, 6 sujets sur 83 soit 7,23 % ont une triglycéridémie supérieure à 2 g %.

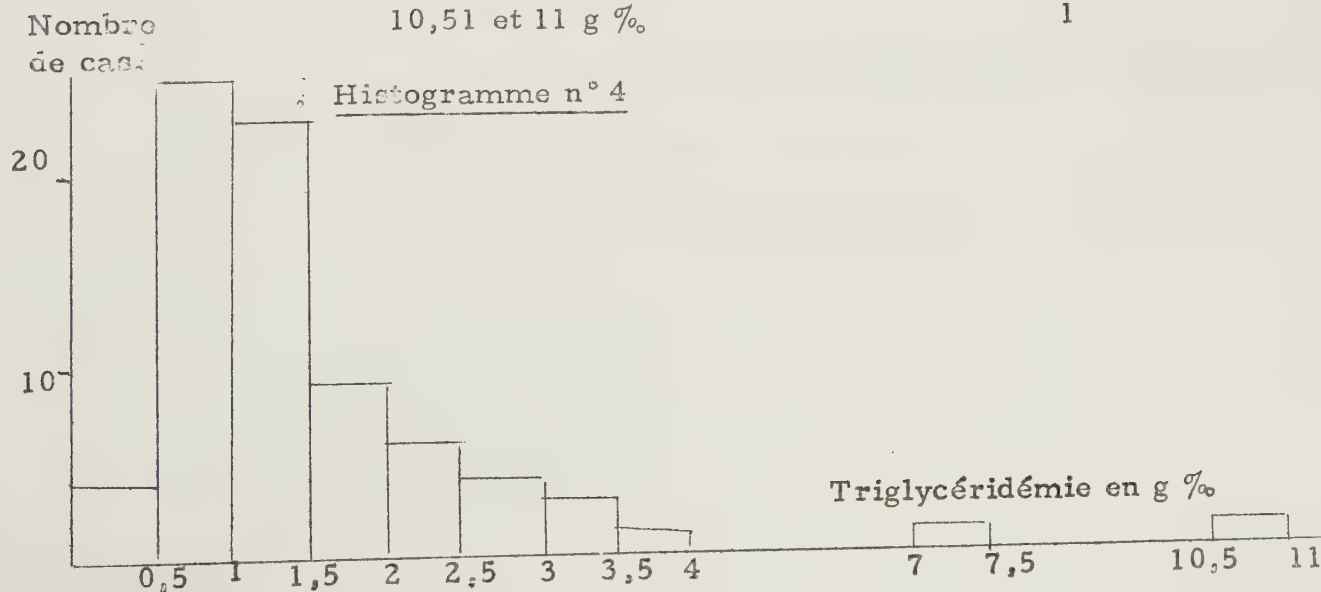
La distribution des valeurs de la triglycéridémie est assez nettement asymétrique et l'étude du graphique des fréquences cumulée a montré qu'elle s'écartait notablement d'une distribution gaussienne.

2 - Chez les gouteux :

- La valeur moyenne de la triglycéridémie est 1,607 g % avec un écart-type de 1,504 g % et des valeurs extrêmes qui sont respectivement 0,25 et 11,00 g %.

- La distribution des valeurs de la triglycéridémie et l'histogramme correspondant sont les suivants :

Triglycéridémie comprise entre :	Nombre de cas :
0 et 0,50 g %	4
0,51 et 1 g %	25
1,01 et 1,50 g %	23
1,51 et 2 g %	9
2,01 et 2,50 g %	6
2,51 et 3 g %	4
3,01 et 3,50 g %	3
3,51 et 4 g %	1
4,01 et 7 g %	0
7,01 et 7,50 g %	1
7,51 et 10,50 g %	0
10,51 et 11 g %	1



Comme on le voit, 16 sujets sur 77, soit 20,78 % ont une triglycéridémie supérieure à 2 g %.

La distribution des valeurs de la triglycéridémie est franchement assymétrique et l'étude du graphique des fréquences cumulées a montré qu'il n'était absolument pas linéaire.

3 - En comparant goutteux et témoins, on note que :

- La triglycéridémie moyenne des goutteux ($1,607 \pm 1,504$ g %) est plus élevée que celle des témoins ($1,029 \pm 0,696$ g %). La différence entre ces deux moyennes est statistiquement significative ($p = 0,001$).

- Le pourcentage de sujets ayant une triglycéridémie supérieure à 2 g % est plus élevé chez les goutteux (20,78 %) que chez les témoins (7,23 %). La différence entre ces deux pourcentages est également statistiquement significative ($0,01 < p < 0,02$).

c - Le taux des phospholipides

1 - Chez les témoins

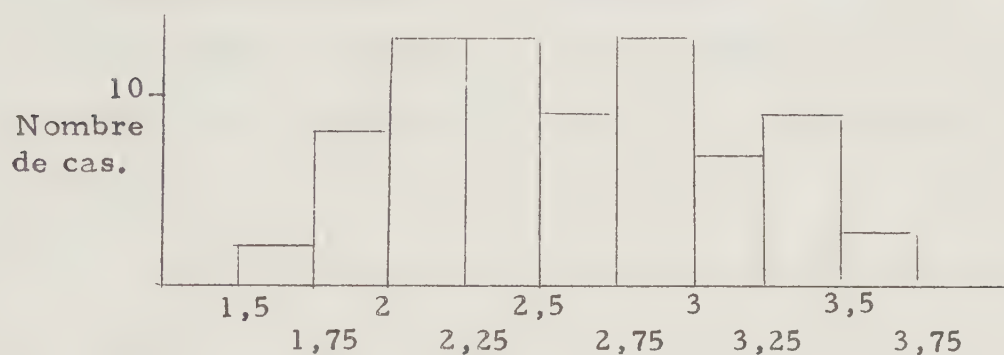
- La valeur moyenne du taux des phospholipides est 2,469 g % avec un écart-type de 0,481 g % et des valeurs extrêmes qui sont respectivement 1,50 et 4 g %.

- La distribution des valeurs de la phospholipidémie et l'histogramme correspondant sont les suivants :

Taux des phospholipides compris entre :	nombre de cas :
1,26 et 1,50 g %	2
1,51 et 1,75 g %	1
1,76 et 2 g %	10
2,01 et 2,25 g %	22
2,26 et 2,50 g %	19
2,51 et 2,75 g %	7

Taux des phospholipides compris entre :	Nombre de cas :
1,50 et 1,75 g ‰	2
1,76 et 2 g ‰	8
2,01 et 2,25 g ‰	13
2,26 et 2,50 g ‰	13
2,51 et 2,75 g ‰	9
2,76 et 3 g ‰	13
3,01 et 3,25 g ‰	7
3,26 et 3,50 g ‰	9
3,51 et 3,75 g ‰	3

. Histogramme n° 6



. L'étude du graphique des fréquences cumulées a montré que, sans être strictement linéaire, il n'était pas incompatible avec la possibilité que notre groupe de goutteux soit extrait d'une population où la phospholipidémie aurait une distribution normale.

3 - En comparant goutteux et témoins, on note que :

- Le taux moyen des phospholipides des goutteux ($2,643 \pm 0,523$ g ‰) est plus élevé que celui des témoins ($2,469 \pm 0,481$ g ‰). La différence entre ces deux moyennes est également significative bien que le degré de signification ($0,02 < p < 0,05$) soit moindre que pour la cholestérolémie ou la triglycéridémie.

d - Fréquences comparées des hyperlipidémies chez les goutteux et chez les témoins.

En utilisant pour le diagnostic des hyperlipidémies les critères que nous avons déjà énoncés :

- 24 témoins sur 83 soit 28, 92 % et 39 goutteux sur 77 soit 50,65 % ont une hyperlipidémie définie, sans préjuger de son type, par les conditions suivantes : cholestérolémie supérieure à 3 g % et/ou lipides totaux supérieurs à 9 g % et/ou triglycéridémie supérieure à 2 g %.

Le pourcentage de sujets atteints d'hyperlipidémies est donc plus élevé chez les goutteux que chez les témoins. Cette différence est significative ($p < 0,01$).

- 13 témoins sur 83 soit 15,66 % et 17 goutteux sur 77 soit 22,08 % ont une hypercholestérolémie pure (définie comme une hyperlipidémie avec un taux de triglycéridémie inférieur à 1,50 g % et un rapport triglycérides / cholestérol $< 0,5$), pratiquement assimilable à une hyperlipoprotéinémie de type II selon la classification de Fredrickson.

Le pourcentage de sujets atteints d'hypercholestérolémie pure est donc un peu plus élevé chez les goutteux que chez les témoins mais la différence n'est pas statistiquement significative.

- 4 goutteux sur 77 soit 5,2 % ont une hypertriglycéridémie largement prédominante (définie comme une hyperlipidémie avec un rapport triglycéridémie / cholestérolémie $> 1,5$) qui dans tous les cas ont pu être étiquetées sur les données d'une électrophorèse sensibilisée

des lipoprotéines comme une hyperlipoprotéïnémie de type IV selon la classification de Fredrickson ; une formule lipidique semblable n'a été rencontrée chez aucun des 83 témoins.

Par la loi de Poisson, la probabilité de trouver 0/83 dans une population identique à celle des goutteux est petite : $0,02 > p > 0,01$; la différence entre les deux lots est donc significative.

- 11 témoins sur 83 soit 13,25 % et 18 goutteux sur 77 soit 23,38 % ont une hyperlipidémie mixte (définie comme une hyperlipidémie n'entrant pas dans une des deux classes précédentes) pratiquement assimilable à une hyperlipoprotéïnémie de type III selon la classification de Fredrickson.

Le pourcentage de sujets atteints d'hyperlipidémie mixte est donc plus élevé chez les goutteux que chez les témoins . La différence entre les deux lots n'atteint cependant pas tout à fait le seuil de la signification ($p = 0,10$).

- Si l'on groupe ensemble les hyperlipidémies assimilées aux types III et IV de Fredrickson entre lesquelles existent nous l'avons vu quelques similitudes : 22 goutteux sur 77 soit 28,57 % contre 11 témoins sur 83 soit 13,25 % en sont atteints et la différence entre les deux lots devient significative ($0,01 < p < 0,02$).

Au total : La comparaison des résultats de l'étude des principales fractions des lipides circulants (dont les données essentielles sont résumées dans le tableau n° 8) a permis de mettre en évidence :

- Une élévation très significative chez les goutteux de la cholestérolémie moyenne et de la triglycéridémie moyenne ainsi qu'une élévation un peu moins significative du taux moyen des phospholipides.

- Une différence significative entre les pourcentages de sujets ayant respectivement une cholestérolémie supérieure à 3 g /l et une triglycéridémie supérieure à 2 g /l dans les deux groupes.

- Une élévation significative chez les goutteux de la fréquence globale des hyperlipidémies et de la fréquence des hyperlipidémies mixtes et des hypertriglycéridémies très prédominantes, considérées simultanément alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le pourcentage de sujets atteints d'hypercholestérolémies pures.

Tableau n° 8 - Résultats comparés de l'étude du métabolisme lipidique chez 77 goutteux et 83 témoins de sexe masculin.

	Goutteux	Témoins (donneurs de sang).	Degré de signification (si différence significative).
Cholestérolémie moyenne (et écart-type)	2,80± 0,58g/l	2,48± 0,41 g/l	p < 0,001
Pourcentage de sujets ayant un cholestérol sup. à 3g/l.	22/77 soit 32,47 %	7 / 83 soit 8,43 %	p < 0,001
Triglycéridémie moyenne (et écart-type).	1,607±1,504 g/l	1,029±0,696 g/l	p = 0,001
Pourcentage de sujets ayant des triglycérides sup. à 2g/l	16 / 77 soit 20,78 %	6 / 83 soit 7,23 %	p < 0,02
Taux moyen des phospholipides (et écart-type)	2,64 ± 0,52 g/l	2,47±0,48g/l	p < 0,05
Pourcentage de sujets ayant une hyperlipidémie	39 / 77 soit 50,65 %	24 / 83 soit 28,92 %	p < 0,01
Pourcentage de sujets ayant une hypercholestérolémie pure	17 / 77 soit 22,08 %	13 / 83 soit 15,66 %	NS
Pourcentage de sujets ayant une hyperlipidémie mixte	18 / 77 soit 23,38 %	11 / 83 soit 13,25 %	NS
Pourcentage de sujets ayant une hypertriglycéridémie très prédominante.	4 / 77 soit 5,2 %	0 / 83 soit 0 %	p < 0,02
Pourcentage de sujets ayant une hyperlipidémie mixte ou une hypertriglycéridémie majeure	22 / 77 soit 28, 57 %	11 / 83 soit 13,25 %	p < 0,02

e - Essai d'appréciation de l'influence éventuelle sur les résultats qui viennent d'être obtenus de la différence de répartition des âges des sujets dans les deux groupes étudiés.

Comme on peut le voir, la distribution des valeurs de l'âge des sujets diffère de façon très sensible dans les deux populations qui ont été comparées :

	<u>Goutteux</u>	<u>Témoins</u>
<u>Décades</u>	Nombre de sujets	Nombre de sujets
Moins de 30 ans	2	14
30 à 39 ans	8	23
40 à 49 ans	18	26
50 à 59 ans	22	20
60 ans et plus	27	0
<u>Age moyen</u>	54 ans	41 ans
<u>Ages extrêmes</u>	26 ans-80 ans	19 ans-58 ans.

La valeur de la cholestérolémie et, pour certains, celle de la triglycéridémie augmentant avec l'âge, il convenait de tenter de préciser dans quelle mesure cette différence entre l'âge des sujets dans les 2 groupes pouvait être responsable de l'élévation des taux moyens des principales fractions lipidiques et de la fréquence insolite des hyperlipidémies constatées chez les goutteux.

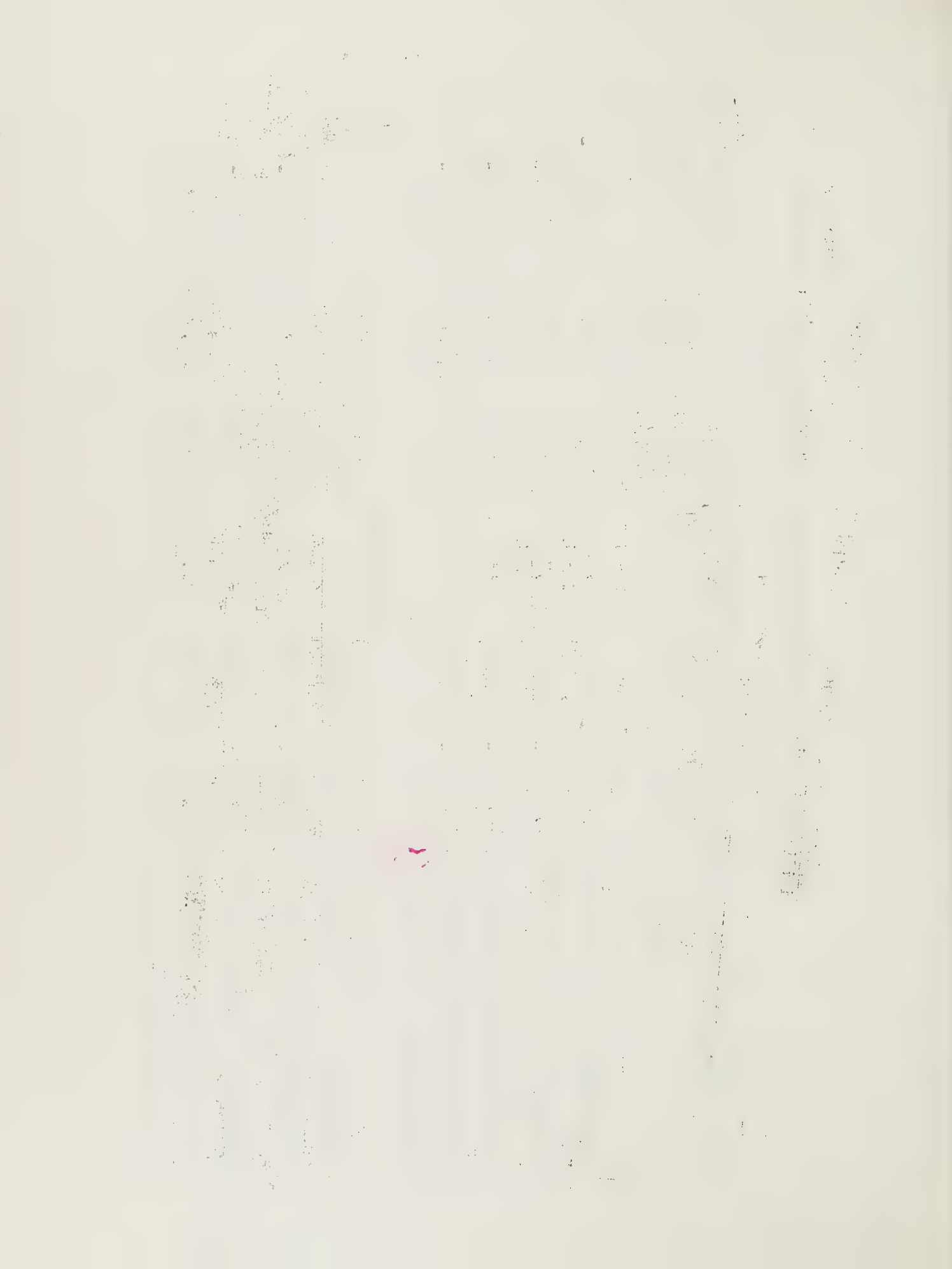
Le tableau n° 9 montre les résultats des bilans lipidiques pratiqués chez les goutteux et chez les témoins en fonction de l'âge des sujets groupés décades par décades.

Tableau n° 9 - Résultats en fonction de l'âge des sujets des bilans lipidiques pratiqués chez les gouteux et chez les témoins.

Âges	Effectif	TEMOINS					Nb et % d'hyperlipidémies à 3 type III ou IV
		Cholestérolémie moyenne	Nb et % de cholestér. à 3 g/l	Triglycéridémie moyenne	Nb et % de triglycér. à 2 g/l	Nb et % de sujets ayant une hyperlipidémie.	
- de 30ans	14	2,16 g/l	1 soit 7,14 %	0,96 g/l	1 soit 7,14 %	1 soit 7,14 %	1 soit 7,14 %
30-39ans	23	2,51 g/l	1 soit 4,35 %	1,08 g/l	2 soit 8,7 %	2 soit 30,44 %	5 soit 21,74 %
40-49ans	26	2,57 g/l	4 soit 15,38 %	1,04 g/l	3 soit 11,54 %	9 soit 34,61 %	4 soit 15,38 %
50-59ans	20	2,55 g/l	1 soit 5 %	1,06 g/l	0	7 soit 35 %	1 soit 5 %

GOUTTEUX

30-39ans	8	2,9 g/l	2 soit 25 %	0,90 g/l	0	4 soit 50 %	4 soit 50 %	0
40-49ans	18	2,85 g/l	7 soit 38,88 %	2,13 g/l	6 soit 33,33 %	12 soit 66,6 %	3 soit 16,6 %	9 soit 50 %
50-59ans	22	2,83 g/l	8 soit 31,81 %	1,77 g/l	6 soit 27,27 %	11 soit 50 %	4 soit 18,18 %	7 soit 31,81 %
60 ans et +	27	2,72 g/l	7 soit 25,92 %	1,34 g/l	4 soit 14,81 %	11 soit 40,74 %	5 soit 18,51 %	6 soit 22,22 %



Comme on le voit :

- La cholestérolémie moyenne ne semble pas s'élever avec l'âge chez nos goutteux ; elle est nettement plus basse chez les témoins dans le groupe des sujets de moins de 30 ans que dans les autres décades où elle reste à peu près identique.

Dans toutes les décades où une comparaison est possible, la cholestérolémie moyenne et le pourcentage de sujets hypercholestérolémiques sont plus élevés chez les goutteux que chez les témoins.

- La triglycéridémie moyenne reste à peu près identique dans toutes les décades chez les témoins, alors que chez les goutteux les chiffres sont plus élevés chez les sujets d'âge compris entre 40 et 59 ans que chez les malades plus jeunes ou plus vieux ; dans 2 des 3 décades où la comparaison est possible, la triglycéridémie moyenne et le pourcentage de sujets hyperglycéridémiques sont plus élevés chez les goutteux que chez les témoins.

- Le pourcentage de sujets ayant une hyperlipidémie est également plus élevé chez les goutteux dans les 3 décades où la comparaison est possible.

Si l'on ajoute qu'une étude des coefficients de corrélation entre l'âge des sujets d'une part et leur cholestérolémie ou leur triglycéridémie d'autre part n'a pas permis de mettre en évidence de liaison significative entre ces paramètres dans aucun des deux groupes, il ne semble pas que la différence entre la répartition des âges chez les goutteux et chez les

témoins puisse avoir constitué un biais très sérieux dans l'appréciation des différences concernant les paramètres lipidiques entre les deux groupes :

(Valeur des coefficients de corrélation entre âge et cholestérolémie et triglycéridémie :

Témoins : cholestérolémie et âge	: $r = 0,1969$	NS
triglycéridémie et âge	: $r = 0,0410$	NS
Goutteux : cholestérolémie et âge	: $r = - 0,0958$	NS
triglycéridémie et âge	: $r = - 0,078$	NS).

. Néanmoins, pour tenter d'éliminer aussi complètement que possible cet écueil; la comparaison entre les lipides des sujets des deux groupes a été reprise en n'utilisant que 40 goutteux et 46 témoins dont les âges compris entre 40 et 59 ans étaient comparables.

Les résultats de cette nouvelle comparaison figurent dans le tableau n° 10 ; ils confirment ceux qui avaient été obtenus sur l'ensemble des deux groupes, toutefois :

. Si l'élévation de la cholestérolémie moyenne des goutteux reste significative, son degré de signification devient inférieur à celui de l'élévation de leur triglycéridémie moyenne(alors qu'il était identique en considérant l'ensemble du groupe).

. L'élévation discrète et d'ailleurs non significative de la fréquence des hypercholestérolémies pures chez les goutteux constatée sur l'ensemble du groupe a complètement disparu et s'est même inversée.

Tableau n° 10 - Résultats comparés de l'étude du métabolisme lipidique chez 40 goutteux et 46 témoins d'âges comparables (40-59 ans)

	Goutteux	Témoins (donneurs de sang)	Degré de signifi- cation (sidifféren- ce significative).
Cholestérolémie moyenne (et écart type).	2,84 g/l ± 0,60	2,56 g/l ± 0,40	0,02 > p > 0,01
Pourcentage de sujets ayant une cholestérolémie à 3 g/l	15/40 soit 37,5 %	5/46 soit 10,9 %	0,01 > p > 0,001
Triglycéridémie moyenne (et écart-type)	1,94 ± 1,91 g/l	1,05 ± 0,47 g/l	0,01 > p > 0,001
Pourcentage de sujets ayant une triglycéridémie à 2 g/l	12/40 soit 30 %	3/46 soit 6,5 %	0,01 > p > 0,001
Pourcentage de sujets ayant une hyperlipidémie	23/40 soit 57,5 %	16/46 soit 34,8 %	0,05 > p > 0,02
Pourcentage de sujets ayant une hypercholestérolémie pure	7/40 soit 17,5 %	11/46 soit 23,9 %	NS
Pourcentage de sujets ayant une hyperlipidémie mixte	14/40 soit 35 %	5/46 soit 10,9 %	0,01 > p > 0,01
Pourcentage de sujets ayant une hyperglycémie prédominante	2/40 soit 5 %	0	

. L'élévation de la fréquence des hyperlipidémies mixtes chez les goutteux qui n'était qu'à la limite de la signification sur l'ensemble des groupes est devenue significative ($0,01 > p > 0,001$).

f - Remarques.

. Les critères utilisés dans notre travail pour le dépistage des hyperlipidémies sont plutôt sévères.

Nos estimations de la fréquence des dyslipidémies peuvent donc être considérées comme des chiffres minimum.

. Une hyperlipidémie mixte peut . prendre à la faveur d'une rémission le masque d'une hypercholestérolémie pure (le retour des triglycérides à un taux normal précédant alors, en règle, la chute de la cholestérolémie).

La fréquence des hyperlipidémies de type II a donc pu être un peu surestimée au détriment de celle des hyperlipidémies de type III.

On peut estimer toutefois que, les conditions et les critères de dépistage ayant été les mêmes chez les goutteux et les témoins, la comparaison entre la fréquence de chacun des types d'hyperlipidémies dans les deux groupes conserve sa signification.

3 - Etude des coefficient sde corrélation entre le taux des principales fractions des lipides circulants et divers autres paramètres recueillis chez les goutteux :

. Les valeurs des coefficients de corrélation entre la cholestérolémie et la triglycéridémie des goutteux d'une part et divers autres caractères quantitatifs étudiés chez eux d'autre part, sont indiquées dans le tableau n° 11 .

. Il convient de noter que, le caractère gaussien de la distribution de la cholestérolémie et de celle de la triglycéridémie n'ayant pas été démontré dans notre population de goutteux, le seul renseignement que l'on puisse espérer tirer de ce test est la mise en évidence de liaisons significatives éventuelles entre les variables étudiées sans être en droit de considérer que le coefficient de corrélation mesure alors l'intensité de la liaison.

. Comme on le voit, nous n'avons pas pu mettre en évidence chez les goutteux de liaison significative entre la cholestérolémie ou la triglycéridémie et :

- . L'âge des sujets
- . Leur degré d'obésité
- . L'ancienneté de la goutte
- . L'uricémie
- . L'uraturie
- . Le rapport cléarance de l'acide urique/cléa-
rance de la créatinine
- . le pH urinaire
- . La glycémie à jeun
- . La tension artérielle.

. Nous avons simplement mis en évidence une liaison significative et négative entre la cholestérolémie des goutteux et l'âge de début de la goutte et d'autre part comme on pouvait s'y attendre, une liaison entre les taux des différents lipides circulants considérés deux à deux.

Tableau n° 11 : Corrélations entre la cholestérolémie, le taux des triglycérides et divers autres paramètres chez les gouteux.

	Corrélation entre cholestérol et...		entre triglycérides et...	
	r =	Degré de signification	r =	Degré de signification
Age des gouteux	- 0,0958	NS	-0,0781	NS
Indice de corpulence	- 0,0467	NS	-0,0008	NS
Age de début de la goutte	- 0,2475	p < 0,05	-0,083	NS
Ancienneté de la goutte	0,1926	NS	0,0004	NS
Uricémie	- 0,0023	NS	0,0314	NS
Uraturie	- 0,0758	NS	0,084	NS
Cléarence acide urique x 100	- 0,1168	NS	0,0222	NS
Cléarence de la créatinine				
pH urinaire	- 0,0813	NS	-0,1451	NS
Glycémie	- 0,2072	NS	0,0618	NS
Tension artérielle	0,0119	NS	0,1211	NS
Densité optique du sérum	0,3442	p < 0,01	0,8895	p < 0,001
Phospholipides	0,8317	p < 0,001	0,3080	p < 0,01
Triglycérides	0,2544	p < 0,05		
Cholestérol			0,2544	p < 0,05

4 - L'association d'une goutte et d'une hyperlipidémie mérite-t-elle d'être considérée comme une entité ayant une certaine individualité ?

a - L'analyse factorielle dont nous avons vu le principe plus haut a abouti à la réalisation des 3 graphiques ci-joints qui montrent la projection des points représentant les 77 goutteux sur chacun des 3 plans factoriels définis par deux des vecteurs axiaux factoriels concrétisant le mieux l'espace fictif de départ.

Les 11 paramètres qui ont servi de base à cette analyse factorielle ont été rappelons-le les suivants :

Paramètre 1 :	Ancienneté de la goutte
Paramètre 2 :	Age de début de la goutte
Paramètre 3 :	Uricémie
Paramètre 4 :	Uraturie
Paramètre 5 :	Importance des tophus
Paramètre 6 :	Importance des arthropathies uratiques
Paramètre 7 :	Nombre des articulations touchées
Paramètre 8 :	Indice corporel
Paramètre 9 :	Glycémie
Paramètre 10 :	Tension artérielle
Paramètre 11 :	Accidents vasculaires

Les coefficients de corrélation entre chacun des 11 paramètres et le vecteur axial factoriel n° 1 sont les suivants :

0,404	-0,354	0,308	- 0,365	0,431	0,403
0,468	-0,555	-0,134	-0,124	-0,104	

Les coefficients de corrélation entre le vecteur axial factoriel numéro II et chacun des 11 paramètres sont les suivants :

0,104	0,301	0,283	- 0,268	0,221	0,203
0,974	0,877	0,377	0,492	0,578	

Les coefficients de corrélation entre le vecteur axial factoriel n° III et chacun des 11 paramètres sont les suivants :

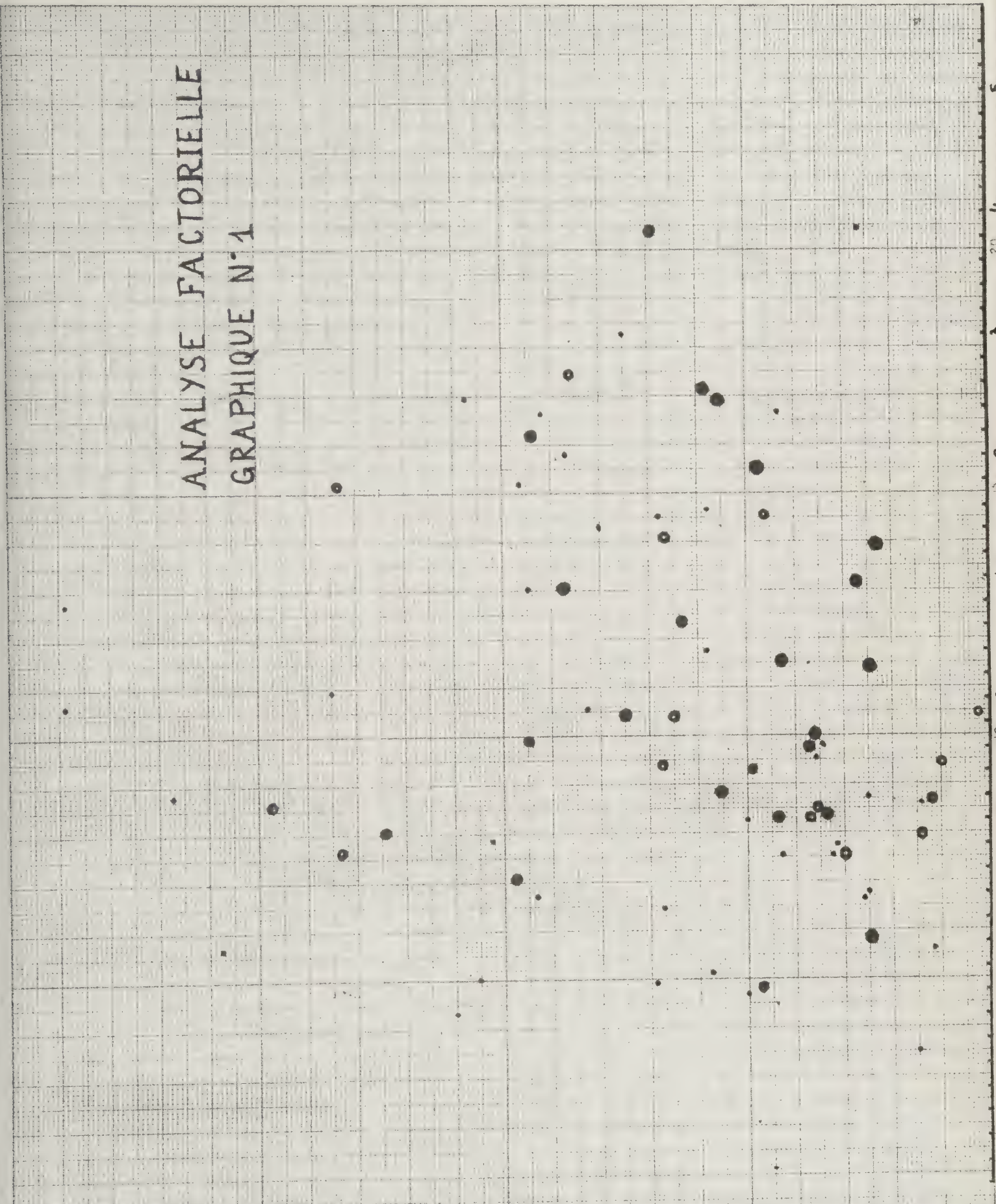
0,964	-0,271	0,119	0,518	0,379	-0,112
-0,421	0,657	0,106	0,407	-0,113	

Sur aucun des trois graphiques les points représentant les goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV (visualisées sous l'aspect d'un volumineux point noir), ni ceux qui représentent les malades ayant une hypercholestérolémie pure (visualisées sous l'aspect d'un cercle à centre clair) ne s'isolent très nettement des points des autres goutteux (visualisés sous l'aspect d'un point de petite taille) en réalisant un nuage bien distinct : ce qui, en se fondant sur l'ensemble des 11 paramètres ayant servi de base à l'analyse, ne semble pas suggérer l'existence de particularités bien nette des cas de maladie goutteuse auxquels se trouvaient associée une hyperlipidémie.

On pouvait toutefois noter , sur les deux premiers graphiques que les points des goutteux atteints d'hyperlipidémie de type III et IV avaient dans l'ensemble des coordonnées selon le vecteur axial factoriel n° I plus élevées que les autres points. Or, comme nous l'avons vu, les coordonnées de ce vecteur sont en corrélation assez étroite avec : le nombre

ANALYSE FACTORIELLE
GRAPHIQUE N°1

VECTEUR AXIAL FACTORIEL N°2



ANALYSE FACTORIELLE GRAPHIQUE N° 2

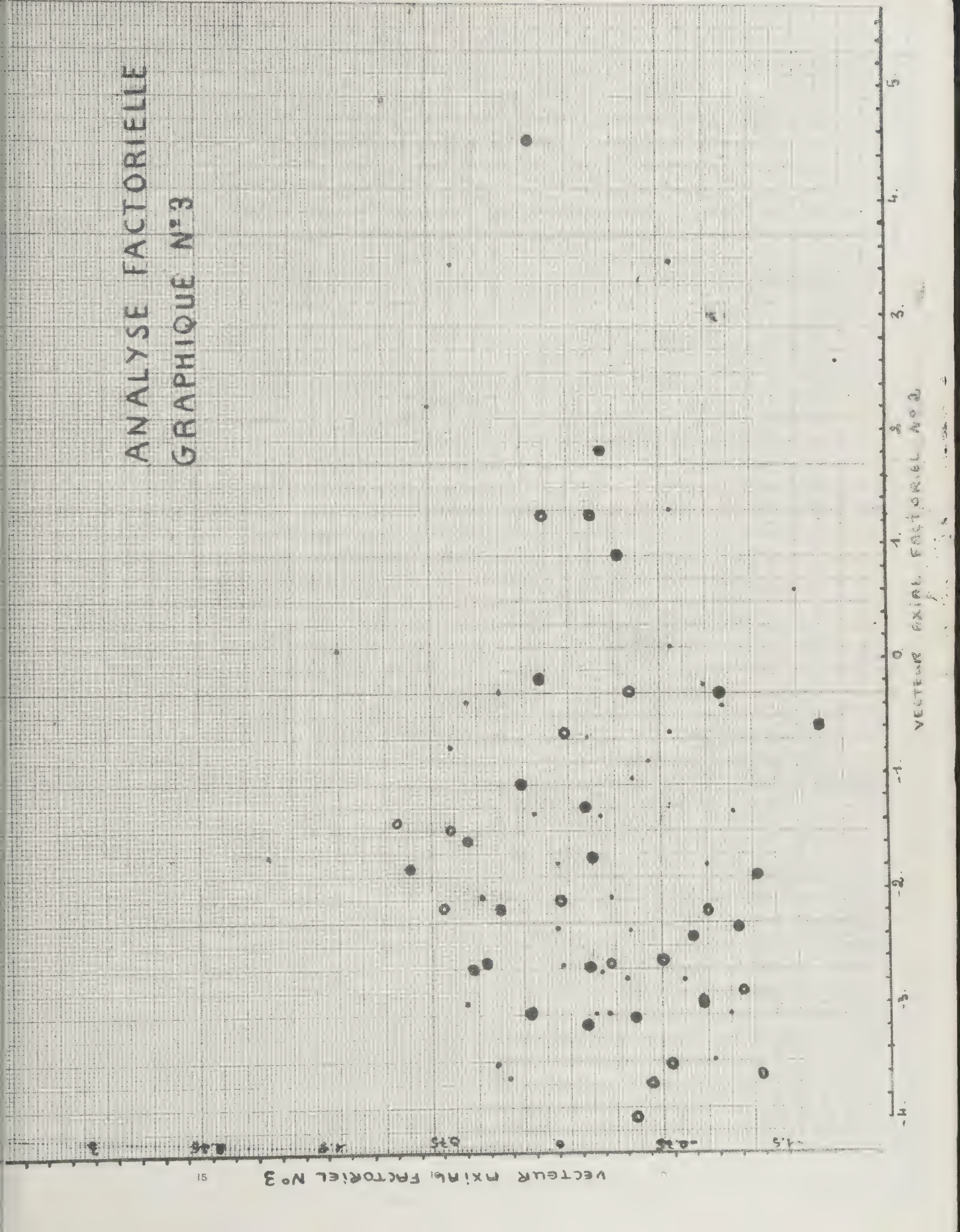
VECTEUR AXIAL FACTORIEL N° 3

5. Paris
4. Tschon Lepage
3.
2.
1. VECTEUR AXIAL FACTORIEL N° 1
0.
-1.
-2.
-3.
-4.

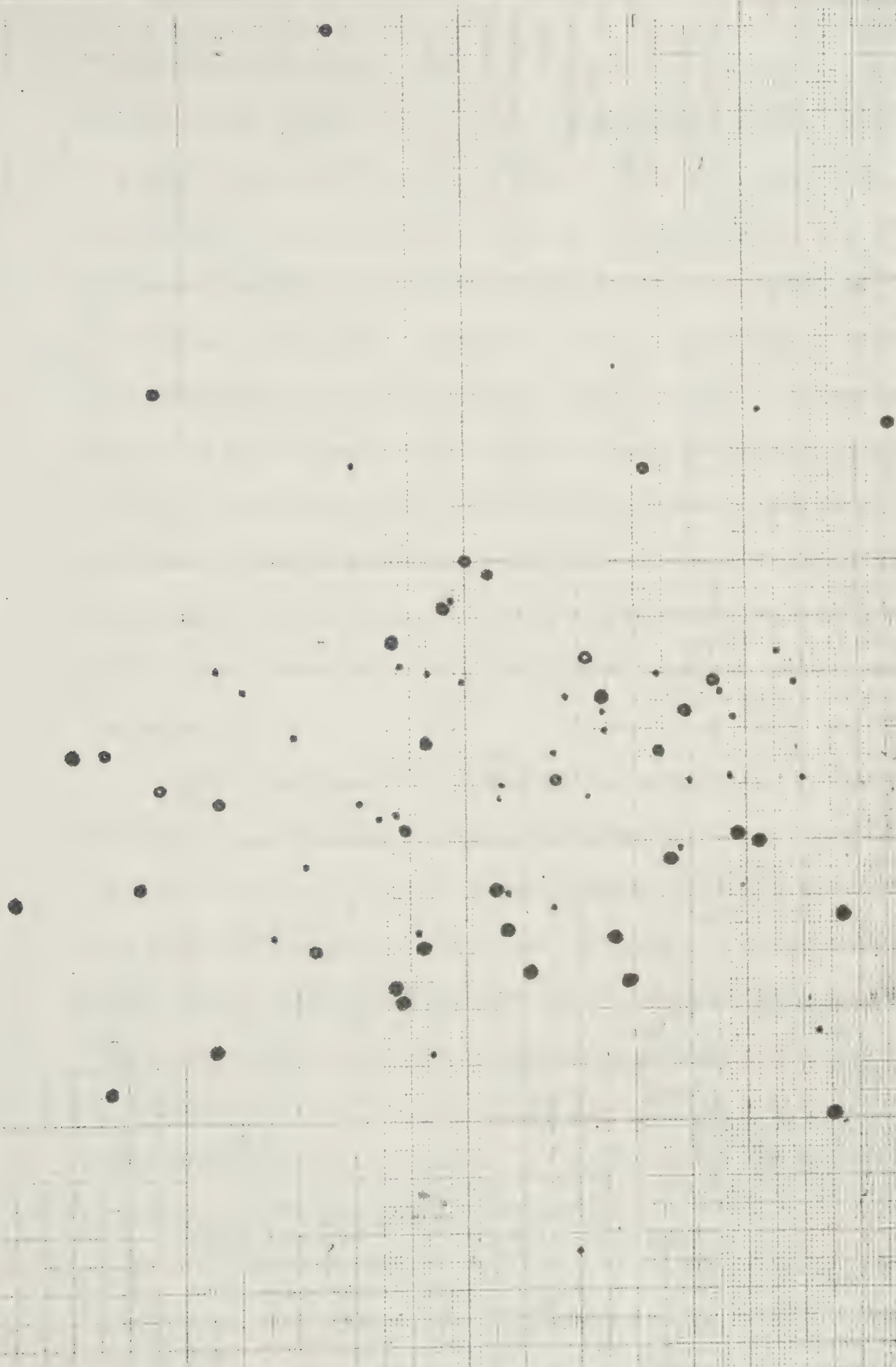
1.5
-0.75
0.25
1.25



ANALYSE FACTORIELLE GRAPHIQUE N°3



ANALYSE DISCRIMINANTE
GRAPHIQUE N° 4



d'articulations touchées ($r = 0,468$), l'importance des tophus ($r = 0,431$), l'ancienneté de la goutte ($r = 0,404$), l'importance des arthropathies uratiques ($r = 0,403$), l'inverse de l'âge de début de la goutte ($r = 0,354$) et l'uricémie ($r = 0,308$) c'est à dire avec des paramètres dont l'ensemble reflète assez bien la sévérité de la maladie goutteuse. La notion d'une gravité dans l'ensemble supérieure à la moyenne des cas de maladie goutteuse rencontrés en association avec une hyperlipidémie de type III ou IV pouvait donc sembler se dégager un peu de notre analyse (la même remarque ne semblant pas valable pour les cas de goutte rencontrés en association avec une hypercholestérolémie pure et d'autre part les coordonnées des points représentant les goutteux hyperlipidémiques selon les vecteurs n° 2 et n° 3 ne semblant prêter à aucun commentaire).

En fait, les résultats de l'analyse discriminante qui auraient du permettre de mieux faire ressortir cette différence n'ont fait que l'infirmer (il n'existe pas de corrélation étroite entre aucun des paramètres et les deux axes discriminants - ce qui apparait bien sur le graphique n°4 où les trois nuages de points correspondant aux 3 classes se recouvrent partiellement, les centres de gravité de chaque classe étant très proches.

Dans notre série, on ne peut donc pas conclure à l'existence d'un aspect particulier de la goutte chez les malades ayant une hyperlipidémie en se basant sur les 11 paramètres considérés.

b - Etude comparée des principales caractéristiques de la maladie goutteuse, des tares ou des troubles métaboliques associés et de la fréquence des complications d'origine artérioscléreuses chez les goutteux ayant une hypercholestérolémie pure, une hyperlipidémie de type III ou IV et chez les goutteux sans hyperlipidémie.

1 - Principales caractéristiques de la maladie goutteuse (tableau 12) :

. Age de début de la goutte :

Le premier accès goutteux est survenu en moyenne à l'âge de 44,4 ans dans le groupe des goutteux normolipidémiques ; à 38,4 ans dans celui des sujets atteints d'hypercholestérolémie pure et à 38,5 ans dans celui des sujets ayant une hyperlipidémie de type III ou IV.

Donc, début un peu plus précoce de la goutte chez les sujets ayant une hyperlipidémie quel que soit le type de celle-ci, sans que la différence avec les goutteux normolipidémiques soit statistiquement significative.

. Fréquence des gouttes tophacées.

18 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 47,4 %, 9 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure sur 17 soit 52,9 % et 13 goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV sur 22 soit 68,2 % ont des tophus.

Donc fréquence un peu plus élevée des gouttes tophacées dans le 3e groupe bien que, là encore, la différence entre les pourcentages observés dans les différents lots ne soit pas statistiquement significative.

Tableau n° 12 - Comparaison des principales caractéristiques de la maladie goutteuse en fonction du métabolisme lipidique des goutteux.

Caractères de la goutte.	Goutteux normo lipidémiques.	Goutteux ayant une hypercholestérolémie pure.	Goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV
Age de début moyen de la goutte	44,4 ans	38,4 ans	38,5 ans
Proportion de gouttes tophacées	18/38 soit 47,4 %	9/17 soit 52,9 %	15/22 soit 68,2 %
Pourcentage de sujets ayant des arthropathies uratiques.	25/38 soit 65,8 %	9/17 soit 52,9 %	13/22 soit 59,1 %
Uricémie moyenne	9,47 mg %	9,29 mg %	9,79 mg %
Pourcentage de sujets ayant des antécédents de coliques néphrétiques et/ou uraturie 600 mg par 24 heures.	14/38 soit 36,8 %	6/17 soit 35,3 %	9/22 soit 40,9 %
Proportion de sujets ayant une insuffisance rénale	14/38 soit 36,8 %	3/17 soit 17,6 %	4/22 soit 18,2 %
Proportion de sujets ayant une goutte familiale	8/38 soit 21 %	3/17 soit 17,6 %	11/22 soit 50 %

• Fréquence des gouttes ayant engendré des arthropathies uratiques : 25 goutteux normo lipidémiques sur 38 soit 65,8 % , 9 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure sur 17 soit 52,9 % et 13 goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV sur 22 soit 59,1 % ont des arthropathies uratiques.

Dans fréquence des arthropathies uratiques à peu de chose près similaire dans les 3 groupes.

• Taux de l'uricémie :

Le taux de l'uricémie est en moyenne de 9,47 mg % chez les goutteux normolipidémiques, de 9,29 mg % chez les sujets ayant une hypercholestérolémie pure et de 9,79 mg % chez les sujets ayant une hyperlipidémie de type III ou IV.

Donc très discrète élévation de l'uricémie moyenne chez les sujets atteints d'hyperlipidémies de type III ou IV restant bien au dessous du seuil de la signification.

• Pourcentage de goutteux hyperformateurs :

Ont été considérés comme tels les goutteux ayant des antécédents de coliques néphrétiques et/ou une uraturie supérieure à 600 mg par 24 heures.

14 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 36,8 % , 6 goutteux hypercholestérolémiques sur 17 soit 35,3 % et 9 goutteux atteints d'hyperlipidémies de type III ou IV sur 22 soit 40,9 % , obéissent à ces critères.

Donc proportion sensiblement identique de goutteux "hyperformateurs" dans les 3 groupes sans différence significative entre les pourcentages qui y sont observés.

. Fréquence de l'insuffisance rénale.

14 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 36,8 %, 3 goutteux hypercholestérolémiques sur 17 soit 17,6 % et 4 goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV, soit 18,2 %, ont une insuffisance rénale.

Donc fréquence un peu moindre de l'insuffisance rénale chez les hyperlipidémiques (quelque soit leur type) mais différence non significative sur le plan statistique.

. Fréquence des gouttes familiales :

8 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 21 %, 3 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure sur 17 soit 17,6 % et 11 goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV sur 22, soit 50 % ont des antécédents familiaux de goutte.

Donc nette élévation de la fréquence des gouttes familiales chez les sujets de ce dernier groupe.

(La différence entre le pourcentage de gouttes familiales observé chez les sujets atteints d'hyperlipidémie de type III ou IV et celui observé dans les 2 autres groupes de sujets fusionnés en un seul - l'absence de différence significative entre la répartition dans ces 2 lots de sujets autorisant cette opération - est statistiquement significative - $0,02 > p > 0,01$).

2 - Tares et troubles métaboliques associés :

· Obésité :

- La moyenne de l'indice de corpulence des sujets est 27,22 chez les goutteux normolipidémiques , 27,63 dans le groupe des goutteux ayant une hypercholestérolémie et 26,79 dans celui des sujets atteints d'hyperlipidémie de type III ou IV.

Les différences entre ces moyennes ne sont pas significatives.

- En considérant comme atteints d'obésité de stade I, II et III les sujets dont le poids excède respectivement de plus de 10 % , 30 % et 50 % leur poids idéal déterminé en fonction de leur taille selon la formule : $T\text{ cm} - 100 \frac{T\text{ cm} - 150}{4}$ nous trouvons :

Parmi les 38 goutteux normolipidémiques 28 sujets obèses soit 73,7 % dont 10 ont une obésité de stade II ou III soit 26,4 %.

Parmi les 17 goutteux ayant une hyperlipidémie de type II 14 sujets obèses soit 82,3 % dont 4 soit 23,5 % ont une obésité de stade II ou III.

Et parmi les 22 goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV 17 sujets obèses soit 77,3 % dont 5 soit 22,7 % ont une obésité de stade II ou III.

Les différences entre les pourcentages de sujets obèses (ainsi que les différences entre les pourcentages de sujets atteints d'obésité sévère de stade II ou III) observées dans les 3 groupes de goutteux ne sont pas significatives.

- Bien que l'obésité soit réputée fréquente au cours de certains types d'hyperlipidémies nous n'avons donc pas retrouvé dans notre série de différence appréciable entre les goutteux normo et hyperlipidémiques quant à leur corpulence.

. Ethylisme

10 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 26,3 % ,
7 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure sur 17 soit 41,2 % et 12 goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV sur 22 soit 54,5 % avouaient que leur consommation de boissons alcoolisées était supérieure à l'équivalent de un litre de vin par jour.

Donc légère élévation de la fréquence de l'éthylisme chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie pure sans que la différence par rapport aux goutteux normolipidémiques soit significative.

Elévation bien plus nette et significative du pourcentage d'éthyliques observé dans le groupe des sujets atteints d'hyperlipidémie de type III ou IV par rapport aux goutteux normolipidémiques ($0,02 > p > 0,05$).

Il convient de noter que la fréquence de l'éthylisme semble être particulièrement élevée chez les goutteux ayant une hyperlipidémie de type IV (nos 4 sujets ayant ce type de dyslipémie étaient en effet alcooliques).

. Troubles de la glyco-régulation

5 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 13,2 %, aucun des 17 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure et 5 goutteux atteints d'hyperlipidémie de type III ou IV sur 22 soit 22,7 % ont une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,20 g/l.

Donc légère élévation du pourcentage de sujets ayant une glycémie à jeun élevée dans le groupe des goutteux atteints d'hyperlipidémie de type III ou IV sans différence significative avec les goutteux normolipidémiques.

Il convient de noter toutefois que deux des goutteux ayant une glycémie à jeun élevée (M.M. BAT... Camille et GIL... Charles) ont été classés en se conformant strictement aux critères adoptés pour le dépistage des hyperlipidémies parmi les sujets normolipidémiques alors que leur bilan lipidique était véritablement à la limite du pathologique et qu'ils auraient été étiquetés hyperlipidémies de type III avec un chiffre de lipides totaux tant soit peu plus élevé.

Les classer comme tels accentuerait bien entendu la différence entre les goutteux normolipidémiques et atteints d'hyperlipidémies de type III ou IV quant au pourcentage de sujets ayant parmi eux une glycémie élevée et la porterait à la limite de la signification.

(Une étude plus approfondie - basée sur les données d'épreuves d'hyperglycémie provoquée - de la fréquence des troubles du métabolisme des hydrates de carbone chez les goutteux et de leurs interrelations avec les troubles du métabolisme des lipides est

actuellement en cours et fera l'objet d'un travail ultérieur).

3 - Fréquence des complications vasculaires.

. Manifestations cliniques patentes d'ischémie coronarienne ou cérébrale ou d'artérite des membres inférieurs :

10 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 26,3 %,
3 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure sur 17 soit 17,6 % et
4 sujets ayant une hyperlipidémie de type III ou IV sur 22 soit 18,2 %
ont présenté des manifestations cliniques patentes d'ischémie corona-
rienne, cérébrale ou des membres inférieurs.

Les différences entre les pourcentages de sujets affectés observés dans les différents groupes, ne sont pas significatives.

. Hypertension artérielle

9 goutteux normolipidémiques sur 38 soit 23,7 %, 5 goutteux
ayant une hypercholestérolémie pure sur 16 et 3 goutteux ayant une
hyperlipidémie de type III ou IV ont une tension artérielle systolique
supérieure à 160 mm de mercure.

Les différences entre les pourcentages de sujets hypertendus observées dans les différents groupes ne sont pas significatives.

. Anomalies de l'électro-cardiogramme

13 sujets normolipidémiques sur les 34 qui ont subi un
ECG soit 35,3 %, 3 sujets ayant une hypercholestérolémie pure sur
15 soit 20 % et 1 des 16 sujets ayant une hyperlipidémie de type III ou
IV soit 6,2 % ont à l'ECG des troubles de la repolarisation évoquant
une coronarite.

. Anomalies du fond d'oeil.

8 goutteux normolipidémiques sur les 22 qui ont eu un fond d'oeil soit 36,4 %, 4 goutteux ayant une hypercholestérolémie pure sur 12 soit 33,3 % et 3 goutteux ayant une hyperlipidémie de type III ou IV sur 14 soit 21,4 % ont des anomalies de leur fond d'oeil.

Ainsi, constatation un peu surprenante, l'athérome et ses complications ne semble pas dans notre série plus fréquents chez les malades atteints d'hyperlipidémie que chez les autres goutteux.

Une différence sensible entre les âges des sujets dans les différents groupes (âge moyen des goutteux normolipidémiques : 56,1 ans, âge moyen des goutteux hypercholestérolémiques 51,2 ans , des goutteux atteints d'hyperlipidémies de type III ou IV : 52,9 ans) explique peut-être, en partie, cet apparent paradoxe.

Au total,

- Notre étude n'a permis de déceler aucune particularité chez les goutteux ayant une hypercholestérolémie pure, - type d'hyperlipidémie dont la fréquence ne semble d'ailleurs pas être plus élevée chez les goutteux que dans la population générale.

- Les gouttes des malades de notre série qui ont une hyperlipidémie mixte ou bien de type IV ne semblent pas revêtir non plus de caractères particuliers en dehors du fait qu'il paraît s'agir souvent de formes familiales.

L'existence d'un éthylysme et/ou de troubles de la glycorégulation semble, en outre, plus fréquente chez de tels malades que chez les autres goutteux.

- Enfin, un peu paradoxalement, l'athérome et ses complications ne sont pas plus fréquents chez les malades atteints d'hyperlipidémie que chez les autres goutteux de notre série.

c - Renseignements fournis par l'étude de l'uricémie de 33 sujets atteints d'hyperlipidémie idiopathique :

Parmi les 33 hyperlipidémiques dont nous avons étudié l'uricémie : 16 ont une hyperlipidémie de type II et 17 ont une hyperlipidémie de type III ou de type IV ; ces deux groupes de sujets ont été considérés séparément :

1 - Renseignements fournis par l'étude de l'uricémie de 17 sujets de sexe masculin atteints d'hyperlipidémies idiopathiques de type III ou de type IV :

a - La valeur de l'uricémie ainsi que les principaux signes cliniques et biologiques observés chez nos 17 malades sont donnés dans le tableau n° 13.

b - Comparaison du taux moyen de l'uricémie et de la fréquence de l'hyper uricémie chez nos 17 malades et dans une série de témoins de même sexe et d'âge comparable :

1 - Chez nos 17 hyperlipidémiques :

• La valeur moyenne de l'uricémie est 7,20 mg % avec un écart-type de 1,16 mg % et des valeurs extrêmes qui sont respectivement 5,36 et 9,5 mg %.

• 9 sujets sur 17 soit 52,9 % ont une uricémie supérieure à 7 mg % et doivent donc être, selon les critères habituellement utilisés, considérés comme hyperuricémiques ; 2 de ces sujets soit 11,8 % du groupe ont présenté des crises de goutte.

2 - Dans un groupe de 194 témoins de sexe masculin et d'âge comparable à celui des hyperlipémiques (âge moyen : 45 ans chez les hyperlipémiques et 43,3 ans chez les témoins) :

· La valeur moyenne de l'uricémie est de 5,98 mg% avec un écart-type de 1,96 mg %.

· 13,4 % des sujets ont un taux d'uricémie supérieur ou égal à 7 mg %.

3 - En comparant hyperlipidémiques et témoins on note que :

· L'uricémie moyenne des sujets atteints d'hyperlipidémie de type III ou de type IV ($7,20 \pm 1,16$ mg %) est plus élevée que celle des témoins ($5,98 \pm 1,96$ mg %).

La différence entre ces deux moyennes est statistiquement significative ($0,02 > p > 0,01$).

· Le pourcentage de sujets ayant une uricémie supérieure ou égale à 7 mg % est plus élevé chez les sujets atteints d'hyperlipidémie de type III ou de type IV (52,9 %) que chez les témoins (13,4 %).

La différence entre ces pourcentages est très significative malgré l'effectif assez restreint de notre groupe d'hyperlipémique ($p < 0,001$).

c - L'étude des coefficients de corrélation entre l'uricémie et le taux des principales fractions des lipides circulants, chez les 17 malades atteints d'hyperlipémie, n'a pas permis de mettre en évidence de liaison significative entre :

. Le taux de l'uricémie et la cholestérolémie du bilan le plus perturbé ($r = -0,2471$).

. Le taux de l'uricémie et la cholestérolémie dosé simultanément ($r = -0,0032$).

. Le taux de l'uricémie et le taux des triglycérides du bilan le plus perturbé ($r = -0,2319$).

. Le taux de l'uricémie et le taux des triglycérides dosé simultanément ($r = 0,1056$).

d - L'hyperuricémie lorsqu'elle s'associe à une hyperlipémie va-t-elle de pair avec d'autres particularités ?

Si l'on effectue une comparaison entre les 8 malades dont l'uricémie est inférieure à 7 mg % et les 9 sujets hyperuricémiques (comparaison dont la portée est malheureusement limitée par l'effectif relativement restreint de notre série et d'autre part par le caractère sans doute un peu arbitraire de la division des malades en deux groupes de sujets normo et hyperuricémiques) on note que :

. En ce qui concerne le type de l'hyperlipidémie :

3 des 5 malades ayant une hyperlipidémie de type IV (soit 60 %) et 6 des 12 sujets ayant une hyperlipidémie de type III (soit 50 %) sont hyperuricémiques.

Il n'y a donc pas de différence apparente dans notre série entre la fréquence de l'hyperuricémie chez les sujets atteints d'hyperlipidémie de type III ou de type IV.

En ce qui concerne la sévérité de l'hyperlipidémie :

Sur les 8 sujets dont l'uricémie est inférieure à 7 mg %, 2 ont une hyperlipidémie sévère avec un taux de lipides totaux supérieur à 20 g % et 6 une hyperlipidémie modérée avec un taux de lipides totaux inférieur à 15 g %.

Sur les 9 sujets hyperuricémiques, 2 ont une hyperlipidémie sévère avec plus de 20 g % de lipides totaux, 2 ont une hyperlipidémie assez importante avec des lipides totaux compris entre 15 et 20 g %, et 5 ont une hyperlipidémie plus modérée.

Il ne semble donc pas y avoir de différence très apparente entre la sévérité des hyperlipidémies des sujets normo ou hyperuricémiques.

En ce qui concerne la fréquence des complications vasculaires de l'hyperlipémie :

5 des 8 sujets dont l'uricémie est normale soit 62,5 % et 4 des 9 sujets hyperuricémiques soit 44,4 % ont des manifestations vasculaires athéromateuses patentes.

L'association à l'hyperlipémie d'une hyperuricémie ne semble donc pas dans notre série en majorer le retentissement vasculaire.

. En ce qui concerne les troubles associés :

- l'incidence de corpulence majeure est de 25,11 chez les sujets dont l'uricémie est normale contre 25,51 chez les autres hyperlipémiques donc chiffres voisins ne semblant pas suggérer de différence notable: entre les sujets des deux groupes quant à leur degré de corpulence

- 2 des 9 malades hyperuricémiques et 2 des 8 autres sujets ont une glycémie à jeun élevée donc fréquence des troubles du métabolisme des hydrates de carbone apparemment identique quel que soit le chiffre de l'uricémie.

Au total, les hyperlipémiques dont l'uricémie est élevée ne semblent donc se singulariser par aucun attribut particulier lorsqu'on les compare aux autres malades

Tableau n° 13 - Valeur de l'uricémie et principaux signes cliniques

Nom-Prénom	Type de l'hyper- lipidémie.	Age	Poids	Taille	Poids Taille
LAP.. Jean	III	49	68,7	1,65	25,23
PAI...Raymond	III	53	68,6	1,63	25,81
DEL.. Jean	III	-	80	1,70	27,68
CAM.. Jacques	IV	34	84	1,80	25,92
MEN.. Raoul	III	56	75	1,73	25
FOR.. Marcel	III	44	68	1,72	22,98
HER.. Roland	IV	42	63,3	1,63	23,82
PIC... Pierre	III	48	74	1,74	24,44
GAL.. Jacques	IV	46	72,6	1,72	24,54
JEN.. Yves	III	40	71	1,73	23,72
MAT.. Henri	III	44	72,5	1,72	24,50
PET.. Jean	III	42	72	1,66	26,12
DEM.. Michel	IV	39	70	1,72	23,66
SAF... Raymond	III(?)	55	76	1,68	26,92
DUQ.. Michel	IV	42	75	1,66	27,21
LAV.. André	III	45	76	1,69	26,60
BUL... Emile	III	41	82,5	1,77	26,33

et biologiques chez 17 sujets de sexe masculin ayant une hyperlipidémie idiopathique

Signes cliniques de l'hyperlipidémie.	Manifestations vasculaires	T. A.	Bilan lipidique le plus perturbé					
			DO	C	L	K	T	Ph
0	Nécrose myocardique	12-8	0,100	3,7	11,40	38	2,35	-
Gérontoxon	Trombose veine centrale de la rétine.	12-7	0,110	3,6	14,2	68	3,9	3,2
0	Insuffis. vertébro-basil.	13,5-8	0,125	3,8	11,2	55	1,9	3,9
Crises douloureuses abdomin. Hépatomég.	0	11-6	>2000	13,8	109,6	>200	67,10	-
0	Insuffis. vertébro-basil.	15-7	0,085	3,3	12	51	2,1	3,1
Gérontoxon discret	Nécrose myoc. souffles fémoraux.	15-10	0,080	3,8	12,4	72	1,6	3,95
Douleurs abdomin. Hépatomégalie.	Somnolence	14-9	>2000	6,2	74	200	34	-
lipémie rétinienne.								
Gérontoxon discret	0	16,5-9	0,115	3,3	12	51	1,8	3,10
0	0	15-8,5	0,840	3,6	19	92	8,19	
Gérontoxon discret	0	13,5-8		2,8	11			
Gérontoxon	Nécrose myocardique	12-8	0,08	4,3	15	69	1,51	
0	Artérite des M.I.	15-10	0,270	3,7	14,60	66	3,9	4,4
Crises doul. abdom. Hépatomégalie		14-9	>2000	10	58	200	18,4	8
Xanthom. tend. -géront.	Angor-Artérite	18-7	0,080	6,7	23	128	2,10	5,30
Pancréatite	0	18,5-11	0,175	2,5	12	32	3,5	2,5
Discrete hépatom.	0	14,5-9	0,08	3,1	10,9		2,28	
Xanthomes tendineux et éruptifs	Angor	12-7	0,200	2,5	11	29	4,2	2,10

de type III ou IV

Bilan lipidique lors du contrôle de l'uricémie						Diabète	Anomalies	Uricémie
DO	C	L	K	T	Ph	patent	de l'HGP	
0,080	2,5	8	23	0,74	2,70	0	-	5,36
0,080	3,4	10,4	36	1,10	2,90	0	-	5,68
0,080	3,4	10,2	49	0,78	3	0	-	6,00
0,105	3,2	10,9	40	1,9	2,75	0	0	6,12
0,080	3,3	9,6	32	0,32	3,15	0	0	6,6
0,080	4,2	12,6	57	1,10	3,25	+	+	6,68
0,080	3	8,9	31	0,42	2,60	+	+	6,84
0,105	3,5	11,3	46	1	3,5	0	-	6,96
0,080	2,5	8	23	0,74	2,7	0	-	7,12
0,080	2,5	8,5	32	0,70	2,8	0	+	7,12
0,080	2,65	8,70	33	0,32	2,85	0	-	7,40
0,270	3,7	14,60	66	3,9	4,4	0	+	7,88
> 2000	10	58	200	18,4	8	+	-	7,56
0,080	6,7	23	128	2,10	5,3	+	-	7,92
0,110	2,2	8,9	24	1,96	2	0	+	8,56
0,080	2,6	8,7	38	0,34	2,80	0	0	9,3
0,100	2,9	10,5	37	2,05	3,3	0	0	9,5

Goutte clinique.	Enquête génétique.		
	Lipides ↗	Diabète	Accident Vasculaire
0	-	0	+
0	-	+	+
0	+	0	0
0	+	+	0
0	-	0	0
0	-	0	0
0	-	0	0
0	-	0	0
0	-	0	0
0	+	0	+
0	-	0	0
0	-	0	+
0	-	0	0
0	+	0	+
0	+	+	+
0	-	+	0
+	-	+	0
+	-	0	0

Tableau n° 14 : Valeur de l'uricémie et principaux signes cliniques et

Nom et prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Poids (Taille) ²	Nombre de xanthomes tendineux
SAL., Gisèle	F	27	56	1,50	24,89	0
LEB., Louise	F	50	48	1,52	20,78	6
MIL., Andrée	F	51	49	1,45	23,31	4
BOR., Gisèle	F	39	67	1,58	26,84	7
ROU., Gilberto	F	60	80	1,58	32,05	0
BON., Emillienne	F	48	58,3	1,47	21,98	6
LES., Yvonne	F	64	50	1,58	20,03	8
CEL., Jo	F	67	62	1,51	27,19	4
ROD., Maria	F	45	50	1,50	22,22	9
CAR., Gabriello	F	60	73,5	1,53	31,40	3
PEL., Serge	M	40	55	1,66	19,96	0
LUS., Constant	M	48	65,3	1,67	23,41	0
CRU., Jacques	M	31	69	1,77	22,02	2
GAV., François	M	55	61	1,66	22,14	1
BES., François (forme homozygote)	M	20	76	1,75	24,82	12
DAR., Maha (forme homozygote)	M	11	37,3	1,50	16,58	8

biologiques chez 16 sujets ayant une hyperlipidémie de type II (12 XTHF + 4 hyper -

Autres signes cliniques de l'hyperlipidémie	Complications vasculaires	T.A.	Bilan lipidique le plus perturbé					
			DO	C	L	K	T	Ph
Gérontoxon discret.-une sténose art. périphérique (souffle)	Coronarite Artérite des M.I.	15-10	0,080	5,7	16,1	100	1,20	4,75
Xanthomes sous-périost. Xanthélasma-gérontoxon. 1 sténose artérielle péri.	Coronarite Ischémie céréb. Artérite des M.I.	12,5/ 7,5	0,080	6,1	17,5	120	0,66	5
1 xanthome sous-périosté gérontoxon	Coronarite	24-12	0,080	7,9	20,4	140	0,98	4,7
xanthomes sous-périostés.	Coronarite	16-9	0,080	5,5	16	78	0,90	5
Arc cornéen	0	18-11	0,080	3,6	10,6	48	0,76	3,7
Arc cornéen 1 sténose artérielle péri.	Accident vasculaire cérébral.	15-9	0,080	5,7	14,3	112	1,20	4,3
2 xanthomes sous-périost. gérontoxon- 1 sténose artérielle périphérique.	Coronarite	12-7	-	5,90	-	-	-	-
xanthélasma- arc cornéen 3 sténoses artérielles	Ischémie vertébro basilaire.	14-9	0,080	4,6	13,3	70	0,48	3,8
2 xanthomes sous-périost. xanthélasma-arc cornéen-sténose artérielle	0	23-14	0,080	7,8	24	140	1,28	6,30
2 xanthomes sous-périost.	coronarite ischémie céréb.	15-8	0,080	4,8	15,7	78	1,72	4
5 sténoses artérielles	ischémie céréb.	14-9	0,080	3,10	9,70	28	0,98	2,9
arc cornéen	0	11,5 7,5	0,080	3,6	10,8	57	0,86	3,35
xanthélasma arc cornéen	0	12-8	0,080	4,8	14	54	0,5	4,5
arc cornéen	0	13,5-9	0,080	3,5	11,4	39	1,26	3,4
2 xanthomes sous-périostés nombreux xanthomes cutanés planes - arc cornéen.	0	10,5-5	0,080	6,8	18	100	0,60	4,6
xanthélasma et nombreux xanthomes cutanés - 1 sténose artérielle	0	12-6	0,080	9,10	23	140	0,20	4,8

cholestérolémies essentielles).

Bilan lipidique contemporain de l'uricémie						Dia- bète.	Uricémie	Goutte	Enquête Lipides	génétiq Diabète Acc.Vas.	
DO	C	L	K	T	Ph						
0,100	5,3	15,7	95	1,26	4,4	0	4,48	0	+	0	+
0,080	6,1	17,5	120	0,66	5	0	4,72	0	+	0	+
0,080	7,9	20,4	140	0,98	4,7	+	4,92	0	-	0	0
0,080	3,4	10,4	57	0,36	3,3	0	5,12	0	+	+	0
0,080	3,2	10,2	35	1,15	3,20	0	5,52	0	-	0	0
0,080	5,4	15,7	94	0,88	4,2	0	5,68	0	+	0	0
0,080	3,9	11,8	67	0,66	3,6	0	5,92	0	+	0	0
0,08	4,6	13,3	70	0,48	3,8	0	6,00	0	-	0	+
0,08	6,8	16	98	0,9	4,45	0	6,36	0	+	0	+
0,08	4,3	13,3	98	1,15	3,6	0	6,44	0	+	0	0
0,080	2,9	9,1	18	0,72	2,7	0	5,72	0	+	0	+
0,080	3,5	11,3	45	1,04	3,55	0	5,76	0	-	0	+
0,080	4,5	12,4	60	0,56	3,45	0	5,84	0	+	0	0
0,080	3,5	11,4	39	1,26	3,4	0	5,56	0	-	0	+
0,080	5,5	16	108	0,72	3,75	0	5,88	0	+	0	+
0,080	9,1	23	140	0,20	4,8	0	6,48	0	+	0	+



D - Nous allons maintenant relater, avec quelques détails, les observations de 10 malades présentant simultanément une goutte et une hyperlipidémie sévère en essayant d'en retirer quelques indications quant à la signification de ce type d'association.

1 - Les 4 premières observations concernent des malades atteints à la fois de goutte et de xanthomatose tendineuse hyper-cholestérolémique familiale (XTHF), c'est-à-dire de formes majeures d'hyperlipoprétinémie de type II.

a) Observations

Observation n° 1

Monsieur ROT, . . . Antoine 68 ans
Goutte et xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.

Goutte ayant débuté à l'âge de 34 ans par un accès typique du gros orteil. Polyarthritique ayant touché ensuite les deux gros orteils, les poignets et les coudes.

Avec des accès fréquents dont le rythme avait atteint 10 par an avant l'institution en 1966 d'un traitement uricoéliminateur, tophacée avec des tophus au niveau des oreilles, du pourtour des articulations digitales et du coude gauche, avec en outre des arthropathies uratiques typiques au niveau des gros orteils, des pieds et des mains, sans notion de crises de coliques néphrétiques dans les antécédents.

Bilan biologique :

- Uricémie de base : 9,64 mg 0/0
- Uraturie 413 mg/24 heures
- Clearance de l'Acide Urique : 3,35 ml/mm
- Urée sanguine : 0,30 g o/oo
- Clearance de la créatinine : 55 ml/ mm
- Clearance de l'urée : 34,25 ml/mm
- Calciurie : 95 mg/24 heures
- Albuminurie : 0,11 g/24 heures
- Compte d'Addie : normal

Depuis 1966, la goutte est bien équilibrée par un traitement associant Bensofuranne et Colchicine

• **Hyperlipidémie :**

Découverte en 1966 sur la constatation de xanthomes tendineux au niveau des mains et d'une élévation du taux du cholestérol total (6 g o/oo) et des lipides totaux (11 g o/oo).

Actuellement :

aucun signe fonctionnel, à l'interrogatoire, évoquant une ischémie cérébrale, coronarienne ni des membres inférieurs.

A l'examen :

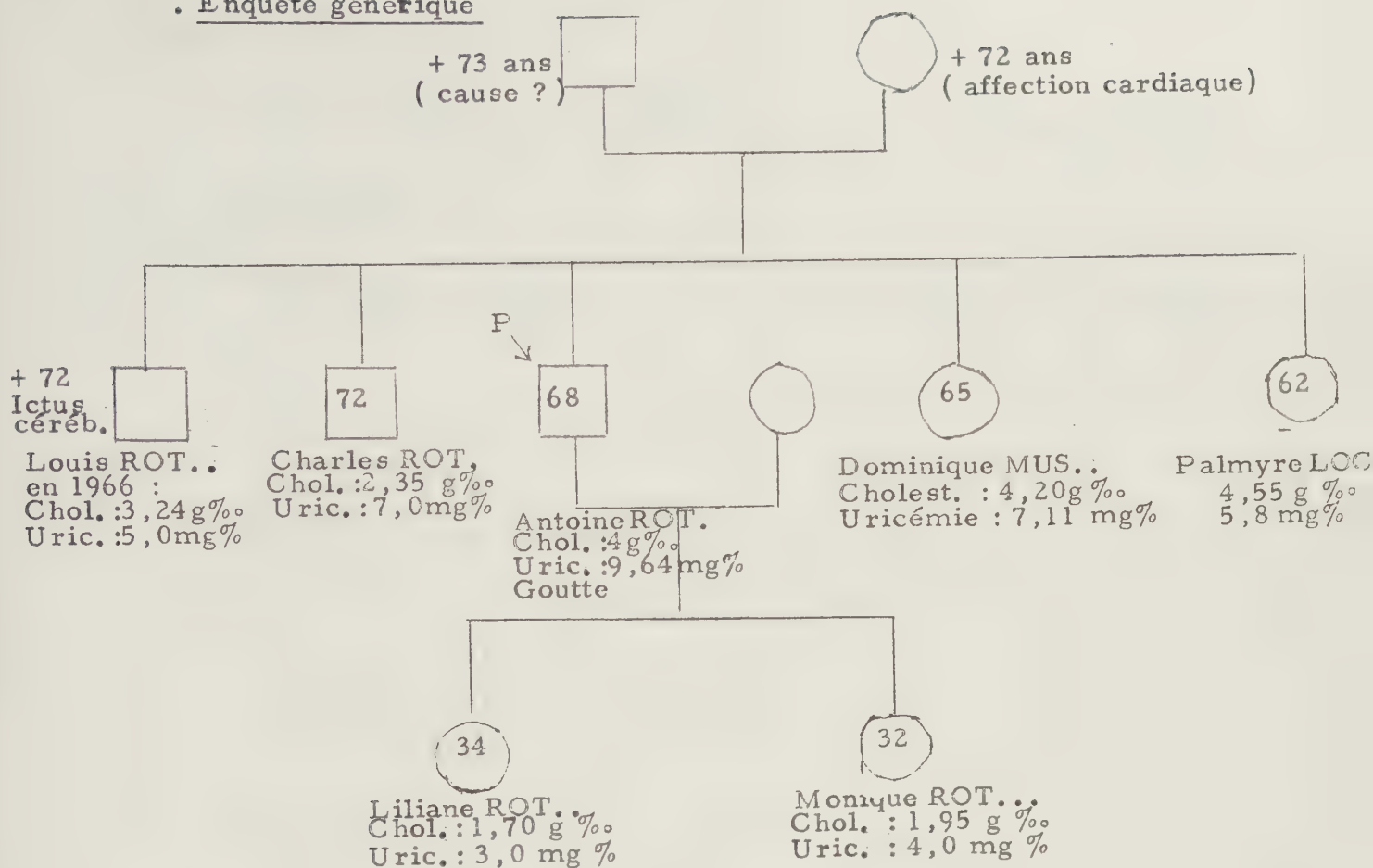
- surcharge pondérale modérée : 71 kg pour 1,60 m.
- présence de xanthome tendineux incontestables sur les tendons extenseurs du 2ème doigt droit et des 2ème et 3ème doigts de la main gauche et xanthomes probable sur le tendon d'achille droit.
- xanthélasme typique.
- arc cornéen bilatéral en 1/2 croissants de lune supérieurs et inférieurs.
- auscultation cardiaque normale mais souffle systolique sur le trajet de la carotide gauche - TA : 18-8.
- ECG : Anomalies discrètes évoquant une coronarite.
- Fond d'oeil : anomalies vasculaires correspondant à un stade II.

Bilan biologique :

- densité optique du sérum à jeun : 0,080 (normale)
- Cholestérol total : 4 g o/oo
- Test de Kunkel-Phénol : 75 U vernes
- Triglycérides : 0,74 g o/oo
- Phospholipides : 3,40 g o/oo
- Hyperglycémie provoquée légèrement perturbée avec une flèche de 1,60 g o/oo anormalement tardive à la 120 minute.

Le traitement de cette hyperlipidémie qui a comporté un régime pauvre en graisses animales et en cholestérol, successivement Clofibrate et D.Thyroxine a été décevant n'ayant jamais permis jusqu'ici d'abaisser la cholestérolémie au dessous d'un taux de 3,90 g o/oo.

. Enquête générique



L'arbre généalogique de Monsieur Antoine ROT... confirme donc la nature familiale de l'Hyperlipidémie qu'il présente. Il montre que parmi les 7 membres de sa famille dont le cholestérol et l'uricémie ont pu être dosés :

- 2 (y compris le *propositus*) ont à la fois une hypercholestérolémie et une hyperuricémie.
- 2 ont à la fois une cholestérolémie et une uricémie normale.
- 2 ont une hypercholestérolémie et une uricémie normale.
- 1 sujet a une cholestérolémie normale et une uricémie à la limite de la normale.

Les deux anomalies métaboliques associées chez notre malade et retrouvées chacune chez certains autres membres de sa famille ne semblent donc pas aller, chez eux, particulièrement de pair.

AU TOTAL, Association chez le même malade d'une XTHF et d'une goutte apparemment primitive, polyarticulaire, tophacée, sans crise de colique néphrétique, normouraturique malgré une insuffisance rénale modérée, sans parallélisme entre l'évolution des 2 tares, notamment sans influence du contrôle thérapeutique de la dyspurinie sur l'hyperlipidémie et sans similitude apparente dans leur distribution chez les autres sujets de la famille.

Observation n° 2

Monsieur LES... Maurice 34 ans

Goutte et xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale.

Hyperlipidémie :

- Découverte en 1956 à l'âge de 22 ans lors d'un examen systématique qui objective une hypercholestérolémie à 3,12 g o/oo.
- Nouveaux dosages pratiqués en 1966 à la suite d'un épisode lipéthyémique - cholestérolémie à 3,74 g o/oo - et en 1967 - cholestérolémie à 4,20 g o/oo.
- Signale depuis quelques mois des précordialgies très brèves et très localisées sans rapport avec l'effort.

A l'examen :

- Obésité de type gynofde : 72 kg pour 1,64 m
- Présence de xanthomes tendineux sur les tendons des extenseurs des 2 médians et de l'auriculaire droit et sur les deux tendons d'Achille.
- Pas de xanthélasma.
- Très discret gérontoxon bilatéral.
- Examen cardiovasculaire : normal.
- ECG : normal même après effort.

Sur le plan biologique :

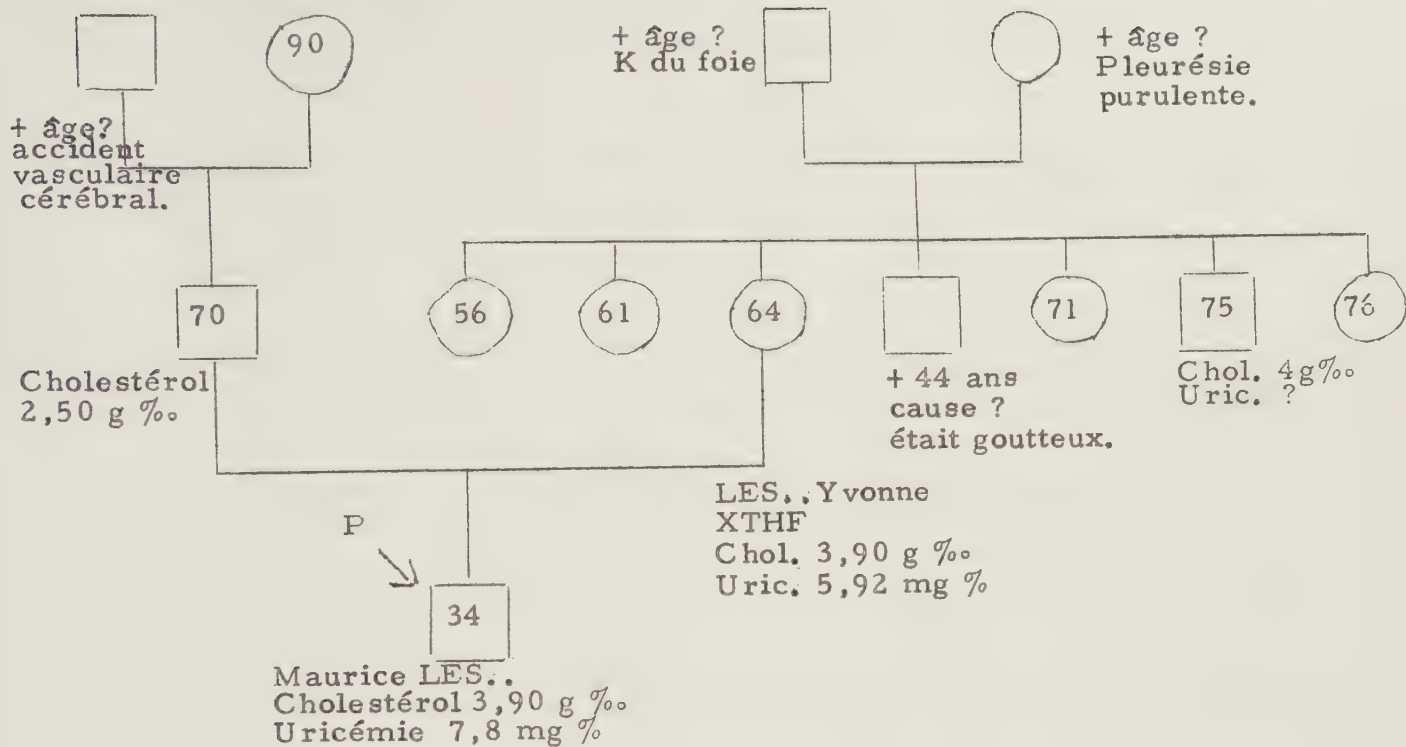
- Densité optique du sérum à jeun : 0,080 (normale)
- Cholestérol total : 3,90 g o/oo
- Lipides totaux : 12,80 g o/oo
- Test de Kunkel - Phénol : 54 u Vernes
- Triglycérides : 0,54 g o/oo
- Phospholipides : 3 g o/oo
- Electrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees et Hatch : augmentation des Béta -lipoprotéines.

Un traitement associant Atromid et Dextro-Thyroxine ne modifie que très peu la formule biologique (cholestérol : 3,70 g o/oo, lipides : totaux : 11,60 g o/oo).

Goutte

- ayant débuté en 1966 à 32 ans par un accès typique de la médio-tarsienne droite.
- et ayant donné depuis de nouveaux accès colchico-sensibles et localisés au niveau des gros orteils, au rythme de 1 à 2 par an.
- Sans tophus ni arthropathies uratiques.
- Sans colique néphrétique.
- Uricémie trouvée successivement en ville à 7,3 - 9,4 et 12,5 mg % et dans le service à 7,8 mg %.
- Uraturie : 650 mg/24 H.

Enquête génétique



L'arbre généalogique de Monsieur Maurice LES... confirme donc la nature familiale de l'hyperlipidémie et de la goutte qu'il présente. Les deux anomalies métaboliques semblent bien avoir été transmises par la lignée maternelle, mais la mère du malade qui est également atteinte de XTHF a une uricémie normale ; on ne possède pas de renseignement sur la cholestérolémie de l'oncle maternel décédé qui était goutteux.

AU TOTAL,

Association chez un même malade d'une xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale et d'une goutte, toutes les deux incontestables.

La mère du malade atteinte aussi de XTHF a une uricémie normale.

Observation n° 3

Monsieur ASS., Albert 48 ans

Xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale et goutte
+ Obésité et diabète.

. Obésité ancienne, déjà constituée à l'âge de 20 ans, manifestement entretenue par une importante surcharge alimentaire et de type androïde. Poids maximum atteint à l'âge de 33 ans : 113 kg. Actuellement; 93 kg pour 1,69 m

. Hyperlipidémie :

- découverte en 1958 à 38 ans à l'occasion d'un check-up effectué en raison de l'obésité et qui permet de déceler une hypercholestérolémie dont le chiffre a été oublié.

- Un nouveau dosage est fait en 1967 : Cholestérolémie : 5,20 g o/oo
Des xanthomes tendineux sont notés à cette date.

- Un traitement associant un régime hypocalorique, ATROMID et DEXTRO-THYROXINE est alors mis en oeuvre mais n'est pas suivi avec rigueur.

- Aucun signe fonctionnel évoquant une ischémie cérébrale, coronarienne ni des membres inférieurs n'est retrouvé par l'interrogatoire.

- L'examen note :

- La présence de xanthomes tendineux au niveau des tendons des extenseurs des 2 médians et au niveau des 2 tendons d'Achille.

- Pas de xanthomes sous-périostés, ni cutanés

- mais un gérontoxon bitaléral.

- L'examen cardiovasculaire est normal sur le plan clinique (TA : 14-9) mais l'EKG montre des signes discrets évoquant une coronarite qui n'apparaissent qu'après épreuve d'effort.

- Bilan biologique

- Densité optique du sérum à jeun : 0,080 (normale)

- Cholestérol total : 5,20 g o/oo

- Lipides totaux : 16 g o/oo

- Test de Kunkel-Phénol : 98 U. Vernes

- Triglycérides : 0,88 g o/oo

- Phospholipides : 3,30 g o/oo

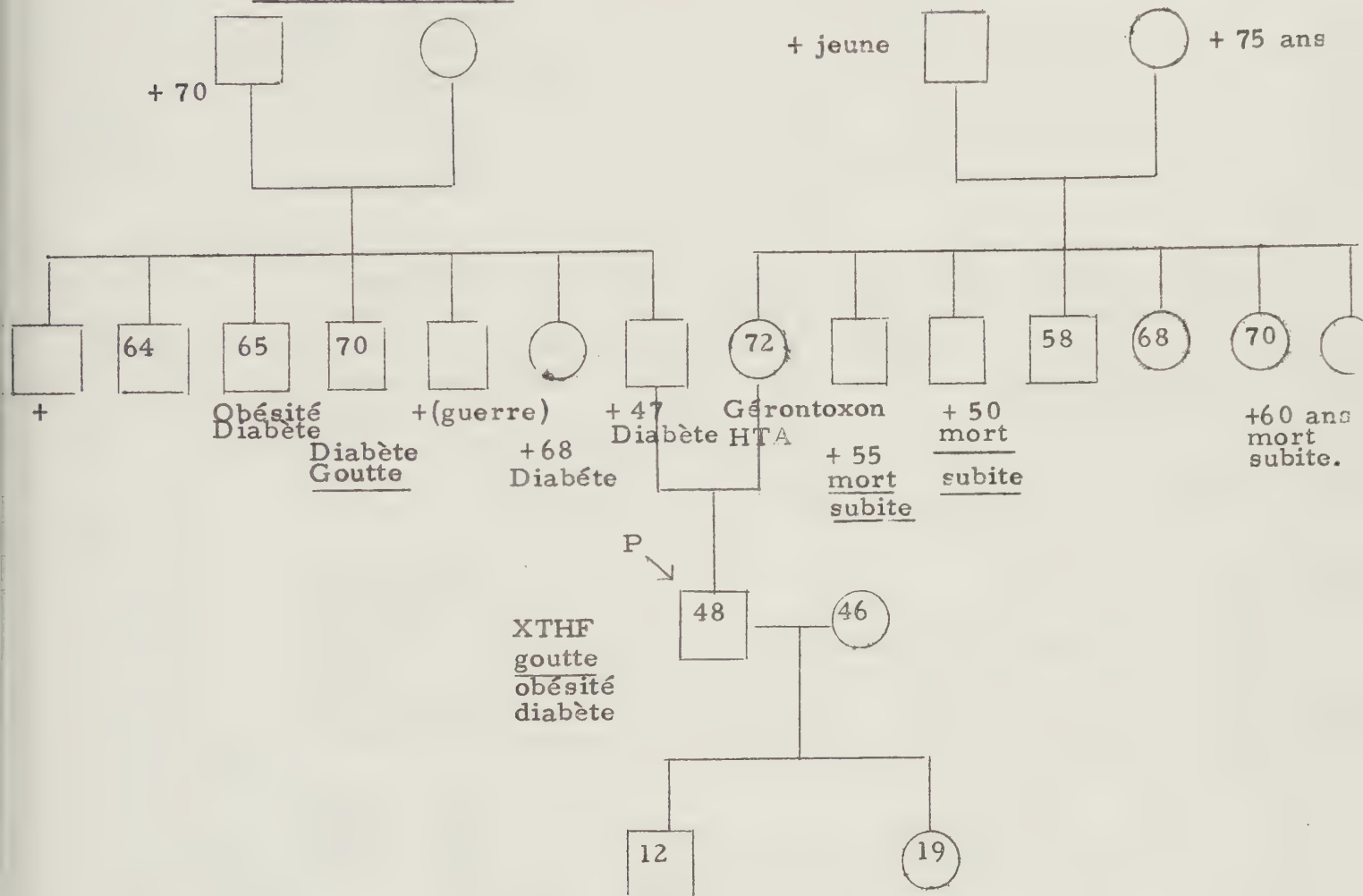
- Glycémie à jeun : 1,10 g o/oo

- Hyperglycémie provoquée : franchement pathologique avec une flèche à 2,04 g o/oo à la 30ème minute.

Goutte

- ayant donné un seul accès typique du gros orteil droit qui est survenu en Février 1968 à l'âge de 48 ans et qui a bien cédé à la Colchicine.
- pas de nouvelle crise depuis.
- aucun épisode de colique néphrétique.
- ni tophus, ni arthropathie uratique.
- Uricémie : 8 mg %
- Uraturie : 400 mg/24 heures.

Enquête génétique



L'arbre généalogique de Monsieur Albert ASS... semble montrer que l'hypercholestérolémie a été héritée de la lignée maternelle (où l'on retrouve de très nombreuses "morts subites" alors que le terrain goutteux et diabétique paraît provenir de la lignée paternelle).

AU TOTAL, chez un malade par ailleurs obèse et légèrement diabétique, association d'une goutte et d'une xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale qui semblent avoir été transmises au malade l'une du côté paternel, l'autre du côté maternel

Observation n° 4

Monsieur VAU... Marcel, 48 ans
Goutte et xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique
familiale.

Goutte

- ayant débuté en 1951 à l'âge de 31 ans par une crise typique du gros orteil.
- hyperuricémie franche à cette date: 8,5 mg %
- fera plusieurs autres accès au niveau des gros orteils jusqu'en 1958, date à laquelle un traitement par le PROBENECID est entrepris qui maintient l'uricémie entre 5,0 et 6,0 mg % et fait disparaître complètement les crises.
- pas de tophus ni d'arthropathies uratiques.
- Aucun épisode de colique néphrétique.

Hyperlipidémie

- Découverte à l'occasion d'un dosage systématique de la cholestérolémie (6 g o/oo) fait dans le cadre du bilan de la maladie goutteuse peu de temps après la découverte de celle-ci.
- Apparition en Juillet 1962 de crises d'angor d'effort typiques avec ischémie-lésion sous-épicardique postérieure à l'ECG motivant l'institution d'un traitement anticoagulant.
- Survenue depuis plusieurs années de crampes des mollets surtout nocturnes sans claudication intermittente typique.

A l'examen

- Poids : 70 kg pour 1,59 m
- Présence de xanthomes tendineux au niveau des tendons d'Achille.
- Pas de xanthomes cutanés.
- Gérontoxon bilatéral circulaire.
- Examen cardiovasculaire cliniquement normal - TA : 14-8

Sur le plan biologique :

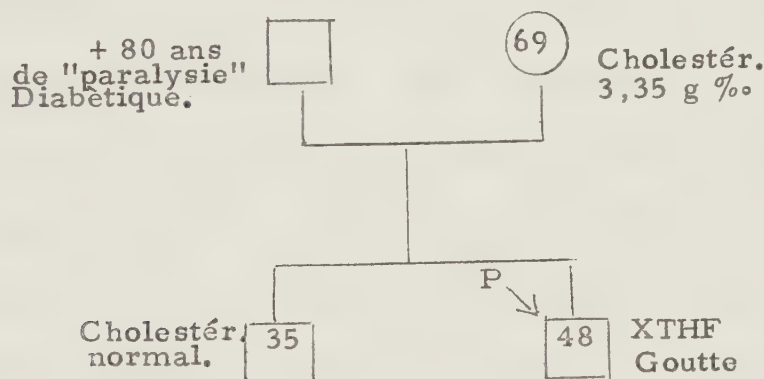
- Bilan lipidique le plus perturbé - novembre 1968 -
 - densité optique du sérum à jeun : 0,100
 - cholestérol total : 6,30 g /oo
 - Lipides totaux : 18 g o/oo
 - Test de Kunkel-Phénol : 110 U Vernes
 - Phospholipides : 4,35 g o/oo
 - Triglycérides : 2,20 g o/oo

- Bilan lipidique le moins perturbé (27-6-68 alors que le malade est traité par un produit en cours d'expérimentation):
 - . densité optique : 0,080
 - . cholestérol total : 4 g o/oo
 - . lipides totaux : 12,80 g o/oo
 - . kunkel-phénol : 95 U. Vernes
 - . triglycérides : 0,82 g o/oo
 - . phospholipides : 3,90 g o/oo
- Electrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees et Hatch :
Augmentation isolée de la bande des Béta-lipoprotéines.
- Hyperglycémie provoquée : normale.

Le diagnostic de xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale (forme majeure de l'hyperlipoprotéïnémie de type II) a été retenu en dépit d'une hyperglycémie d'accompagnement, en règle discrète mais ayant atteint 3,10 g o/oo en décembre 1966) en raison de :

- l'existence de xanthomes tendineux incontestables
- l'aspect de l'électrophorèse des lipoprotéines
- la résistance de l'hyperlipidémie aux traitements

Enquête génétique :



Les résultats de l'enquête génétique ne font que confirmer la nature familiale de l'hyperlipidémie du propositus. Aucun cas de goutte n'est signalé dans sa famille et aucun dosage d'uricémie n'a été pratiqué chez la mère ni chez le frère du patient.

AU TOTAL : association chez le même malade d'une goutte et d'une xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale dont la formule biologique est un peu particulière en raison de l'existence d'une légère hyperglycémie d'accompagnement. Un traitement uricosurique contrôle la goutte sans avoir d'influence parallèle sur l'hyperlipidémie.

b) Renseignements fournis par l'étude de ces observations :

1) Fréquence de la goutte chez les sujets atteints de XTHF :

A l'exception de la première, les observations que nous venons de présenter ont été regroupées à partir des dossiers de 161 malades suivis par le Professeur Agrégé J.L. de GENNES pour une XTHF.

Sur ces 161 malades, 3 sujets - dont nous avons rapporté l'observation - semblaient présenter une maladie goutteuse certaine, un autre sujet ayant une goutte probable bien que cliniquement atypique (crises de talalgies intermittentes depuis 2 ans sans épisodes fluxionnaires proprement articulaire depuis cette date mais survenant chez un malade ayant une franche hyperuricémie - 9,3 mg % - et que l'institution d'un traitement par le Benzofuranne a fait disparaître) :

1,86 % (ou 2,48 % si l'on admet la réalité de la goutte du dernier malade) des sujets de cette population sont donc goutteux.

Si la prévalence de la goutte dans la population générale est certainement assez nettement inférieure à ces chiffres dans les pays anglo-saxons où sa détermination a fait l'objet d'assez nombreuses enquêtes épidémiologiques (en fonction desquelles le chiffre de 0,3 % est (59) donné par J.H. KELLGREN), elle est encore mal connue en FRANCE et sans doute plus élevée que dans la plupart des autres pays (sur une population d'environ 1900 sujets, essentiellement masculine, il est vrai.

BEAUMONT (10) a trouvé 33 goutteux soit 1,79 % de l'effectif global).

Compte tenu de ces considérations, le fait d'avoir trouvé 3 ou 4 goutteux sur 161 malades atteints de XTHF ne nous paraît pas - bien que ce chiffre semble un peu élevé- revêtir une signification suffisante pour constituer un argument ^{de très haute valeur} en faveur d'une élévation anormale de la fréquence de la goutte chez les sujets atteints de ce type d'hyperlipidémie.

2) La goutte de ces malades :

- a débuté deux fois alors que l'hyperlipidémie était déjà connue et deux fois avant sa découverte.

- bien qu'il soit hasardeux de formuler une opinion sur un si petit nombre d'observations, elle ne semble pas revêtir de particularité notable :

. Ni par sa sévérité : sur les 4 observations, nous trouvons 1 cas de goutte sévère et tophacée avec une uricémie à 9,64 mg % (observation n°1), 1 cas de sévérité moyenne non tophacée, avec une uricémie de 8,5 mg %, mais dans lequel la fréquence des crises a motivé néanmoins la mise en oeuvre d'un traitement hypouricémiant continu et 2 cas où la maladie goutteuse est moins sévère avec des accès espacés, sans tophus et avec des chiffres d'uricémie plus modestes : 7,8 et 8,0 mg %.

. Ni par les taux d'uraturie des malades : 2 fois normaux et 1 fois un peu élevé.

3) L'hyperlipidémie :

- a dans les 4 observations une riche traduction clinique avec plusieurs xanthomes tendineux et un arc cornéen :

- sa formule biologique :

. est typique dans les 3 premières observations avec une franche hypercholestérolémie , un taux de triglycérides normal et aucune modification de la densité optique du sérum à jeun qui reste parfaitement clair.

. mais elle se singularise un peu dans la dernière observation par l'existence fréquente d'une légère hypertriglycérémie d'accompagnement qui lui fait de temps en temps revêtir un aspect qui l'apparente à celle d'une hyperlipidémie ^{mixte} et la goutte semblent s'associer volontiers aux hyperlipidémies de type e III.

4) En ce qui concerne les manifestations associées :

- nous nous bornerons à noter l'existence d'une surcharge pondérale modérée chez 3 de nos malades et d'une franche obésité chez le quatrième, terrain propre à avoir favorisé vraisemblablement l'extériorisation de la maladie goutteuse.

- l'existence de troubles de la glycorégulation objectivés par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée chez 2 des 3 malades chez lesquels elle a été pratiquée et d'antécédents familiaux de diabète chez 2 des 4 malades (dont celui chez qui l'hyperglycémie provoquée était normale) mérite

peut être de retenir l'attention puisque l'association de troubles du métabolisme des hydrates de carbone, fréquentes au cours des hyperlipidémies de type III, IV ou V, n'est par contre pas réputée habituelle au cours des hyperlipidémies de type II comme celles de nos malades. En fait, ces troubles vont sans doute de pair avec la surcharge pondérale que présentent nos sujets plutôt qu'avec leur hyperlipidémie (ce qui semble au moins vraisemblable dans l'observation n° 3 où l'on retrouve obésité, diabète et goutte dans la lignée paternelle alors que l'hypercholestérolémie semble bien provenir de la lignée maternelle).

5) Complications vasculaires :

3 de nos malades sur 4 ont une coronarite, ce qui ne saurait surprendre compte tenu de la sévérité de leur hyperlipidémie et du caractère hautement athérogène de ce type de dyslipidémie.

6) Les deux troubles métaboliques semblent évoluer de façon indépendante :

- un contrôle satisfaisant de la dyspurinie réalisé dans 2 observations ne semble avoir modifiée en rien la formule biologique de l'hyperlipidémie.

- quant au traitement de l'hyperlipidémie-d'ailleurs décevant dans toutes nos observations - il ne semble pas avoir eu non plus d'influence sur l'évolution de la maladie goutteuse.

7) Les données des enquêtes génétiques semblent enfin revêtir un certain intérêt :

- la nature familiale de l'hyperlipidémie a été confirmée dans les trois observations où la cholestérolémie a pu être dosée chez plusieurs membres de la famille du malade et semble ~~assez~~ hautement probable dans l'observation n° 3 (où l'on trouve la notion de nombreuses morts subites dans la lignée maternelle).

Des antécédents familiaux de goutte sont également retrouvés chez deux malades.

- surtout :

• l'arbre généalogique du malade n°3 semble suggérer une rencontre fortuite entre la goutte et l'hypercholestérolémie qui coexistent chez lui puisqu'elles semblent lui avoir été transmises l'une du côté paternel et l'autre du côté maternel.

• l'arbre généalogique du malade n°1 montre que l'hypercholestérolémie et l'hyperuricémie coexistent comme chez le malade chez une de ses soeurs tandis que l'hypercholestérolémie existe seule chez deux autres membres de la fratrie, le dernier présentant par contre une hyperuricémie isolée. La transmission des deux anomalies métaboliques ne semble donc pas s'être effectuée de façon simultanée chez les différents membres de cette fratrie.

1. The first part of the report

is devoted to a

description of the general situation

in the country and the results of the

work done during the last year.

The second part of the report

is devoted to a

description of the work done during the

last year and the results of the

work done during the

last year and the results of the

work done during the last year and

the results of the work done during the

last year and the results of the

work done during the last year and

the results of the work done during the

last year and the results of the

work done during the last year and

the results of the work done during the

last year and the results of the

work done during the last year and

Dans l'ensemble ces données ne suggèrent pas l'existence de liens étroits entre les facteurs génétiques intervenant dans le déterminisme des deux tares rencontrées en association chez nos malades dont la coexistence semble pouvoir avoir été chez eux fortuite.

2 - Les 6 observations suivantes concernent des malades atteints à la fois de goutte et d'hyperlipémies sévères avec un taux de lipides totaux supérieur à 15 g % et une franche hypertriglycérémie dans toutes les observations, correspondant à des hyperlipoprotéinémies les unes de type III, les autres de type IV, selon la classification de Frédrickson.

a - Observations :

Observation n° 5 - Monsieur JES... Joseph, 43 ans
Goutte sévère
Hyperlipidémie majeure de type IV
Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale.

Goutte ayant débuté en 1950 à l'âge de 23 ans par une crise typique du genou.

- Polyarticulaire ayant touché toutes les articulations à l'exception des hanches et des épaules avec des crises prolongées et très fréquentes de 1961 à 1965 avant la mise en oeuvre d'un traitement satisfaisant.

- Apparition de nombreux tophus (oreilles, pieds, coudes) dès la deuxième année de l'évolution.

- Survenue de trois crises de coliques néphrétiques en 1957-1958 alors que le malade est sous uricosuriques.

- Sur le plan biologique :

- uricémie de base : 10,44 mg/100 ml.

- uraturie moyenne : 690 mg /24 heures (chiffres oscillant entre 600 et 900 mg / 24 heures).

- clearance de l'acide urique : 6,45 ml/mn.

- fonctions rénales normales (clearance de la créatinine : 98,8 ml).

- Sur le plan thérapeutique :

- uricosuriques (Sulfinpyrazone, Probenecide) jusqu'en 1958, arrêtés à cause de la survenue de coliques néphrétiques.

- Allopurinol à la dose de 300 à 400 mg par jour depuis 1965 qui abaisse l'uricémie entre 6,0 mg et 7,0 mg pour 100 ml et réduit considérablement la fréquence des accès (moins de un par an).
- En outre, tophectomies multiples en 1966 sans récurrence des tophus.
- Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale droite.
 - Dont les premiers signes apparaissent en 1961.
 - qui devient rapidement invalidante.
 - et doit faire l'objet de deux interventions chirurgicales :
 - évidemment de la zone nécrosée et comblement par une greffe en 1962 sans grande amélioration.
 - puis arthroplastie à cupule en 1964 avec un résultat fonctionnellement très satisfaisant.

• Hyperlipidémie dépistée fin 68 à l'occasion d'un contrôle systématique :

Les résultats de précédents dosages lipidiques montrent que la dyslipidémie :

- n'était pas apparente en 1961 (cholestérol 2,50 g, lipides 8,10) ni en 1965 (cholestérol 2,10 g, lipides 7,3 g/l) ces 2 dosages ayant été faits sur un malade hospitalisé - donc à priori sevré en alcool - et soumis à un régime hypocalorique (1350 calories).
- qu'elle existait sans doute en Novembre 1967 (cholestérol 3,70 g/l, Kunkel-phénol : 190 U - dosages faits en ambulatoire).
- Aucun signe fonctionnel évoquant une hyperlipémie n'est retrouvé en dehors d'une asthénie et d'une somnolence post-prandiale semblant exister depuis environ un an.
- A l'examen :
 - surcharge adipeuse à prédominance tronculaire 82 kg pour 1,70 m. Aucun xanthome cutané ni tendineux, ni hépato ni splénomégalie.
 - Examen cardio-vasculaire normal - T.A : 14-7 (F.O. et E.C.G. normaux).
- Sur le plan biologique :
 - sérum franchement lactescent (densité optique : 0,870).
 - cholestérol total : 3,50 g/l ; lipides totaux 29 g/l
 - Triglycérides : 11 g/l
 - Phospholipides : 3,50 g/l
 - Kunkel-Phénol : 165 unités Vernes.
 - Electrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees : surcharge très importante en pré-béta-lipoprotéines comme le montre la photo ci-après.

Electrophorèse des lipoprotéines
de Monsieur JES... Joseph.

(Importante surcharge en pré-
bêta-lipoprotéines).

+ Hyperglycémie provoquée perturbée (flèche à 1,80 g à la 30ème minute).

- Sur le plan diététique :

l'alimentation du sujet est riche en glucides et comporte selon ses dires une ration journalière de 1/2 à 1 l de vin par jour.

- Enquête génétique :

Mère DCD à 48 ans : "suite d'une colique néphrétique".

Père DCD à 65 ans des suites d'une silicose.

1 soeur de 36 ans bien portante (n'a pu être explorée sur le plan de l'uricémie et des lipides.).

Pas d'enfant (stérilité de la conjointe).

Au total :

- hyperlipidémie majeure :

- . pratiquement asymptomatique
 - . de formule biologique correspondant à celle du type IV de la classification de Fredrickson
 - . très vraisemblablement sous la dépendance des hydrates de carbone et peut-être aussi des boissons alcoolisées.
- chez un sujet ayant une goutte sévère évoluant depuis 18 ans , très bien équilibrée par l'Allopurinol depuis 3 ans au moment de la découverte de la dyslipidémie.
- ayant fait quelques années plus tôt une nécrose ischémique de la tête fémorale droite à l'origine de laquelle on doit discuter le rôle possible de l'hyperlipémie (les chiffres lipidiques normaux constatés ultérieurement sous régime hypocalorique et sans boissons alcoolisées n'excluant nullement la possibilité d'une poussée hyperlipémique antérieure contemporaine de la constitution de la nécrose).

Le malade vient d'être mis à un régime hypocalorique avec exclusion de toute boisson alcoolisée pour tenter de corriger sa dyslipidémie.

(x) Dans notre groupe de 77 goutteux , 2 sujets présentaient une nécrose ischémique de la tête fémorale - Tous 2 présentaient une hyperlipidémie l'une majeure et de type IV et l'autre mineure de type III.

Observation n° 6 - Monsieur LAU... Claude , 63 ans
Goutte et hyperlipidémie majeure de
type IV.
Diabète , hypertension artérielle et
insuffisance rénale.

. Diabète :

. découvert en 1962 devant la survenue d'une polyurie
et d'une polydypsie avec glycémie à jeun à 2,06 g %.

. Traité par le Diabinèse (x) de 1962 à 1965 puis
équilibré de façon satisfaisante par le seul régime.

. N'ayant donné lieu à aucun épisode d'acido-cétose.

. Hypertension artérielle

. Découverte en 1963 avec des chiffres initialement
modérés (18-10) mais qui s'élèvent progressivement aux environs de
30 cm de mercure pour la maxima.

. Aucune étiologie n'est retrouvée à l'issue d'un bilan
soigneux (effectué dans le service du Pr. Milliez).

. Un traitement par l'alpha-méthyl-dopa permet
d'abaisser la tension artérielle et de stabiliser la systolique aux environs
de 20 cm de mercure.

. Goutte

. Ayant débuté en 1966 à l'âge de 61 ans par un accès
typique du gros orteil gauche.

. Nouvel accès identique et de même siège quelques
mois plus tard, pas de crise depuis.

. Pas de tophus, ni d'arthropathies uratiques.

. Jamais de crises de coliques néphrétiques.

. Bilan biologique (effectué en 1968 dans le service du
Pr. Delbarre) :

- uricémie : 8,82 mg %

- uraturie : 380 mg / 24 heures

- clearance de l'acide urique : 2,38 ml/mn

- urée : 0,90 g %

- clearance de l'urée : 17,4 ml/mn.

. Institution en Février 1968 d'un traitement par
l'Allopurinol (200 mg / jour) qui diminue l'uricémie au taux de 6,60 mg %.

. L'insuffisance rénale dont témoigne le bilan précédent :

. A été découverte en 1967 avec une azotémie qui
atteignait 1,50 g %.

. Ses rapports exacts avec la goutte, l'hypertension
artérielle et le diabète n'ont pu être précisés. La goutte ne semble
pas secondaire à l'insuffisance rénale en raison de l'antériorité du
premier accès et des antécédents de goutte familiale (voir plus loin) ;
il s'agit plus vraisemblablement d'une goutte primitive aggravée et
révélée par la survenue de l'insuffisance rénale.

• Hyperlipidémie :

• Découverte en 1967 en l'absence de toute symptomatologie fonctionnelle.

• Hépatomégalie débordant de 3 travers de doigts le grill costal, ferme et un peu sensible. Pas de splénomégalie. Pas de xanthomes cutanés.

• Examen cardio-vasculaire : souffle systolique méso-cardiaque et clangor du 2ème bruit . T.A. : 23-10 . Souffles systoliques à l'auscultation de la carotide droite et des deux fémorales. F.O : stade III . E.C.G. : hypertrophie ventriculaire gauche.

• Enfin, existence d'une obésité : 80 kg pour 1,63 m.

• Bilan biologique (21.9.1967 - Pr. Ag. J.L. de Gennes) :

- sérum lactescent avec une densité optique de 1,140.

- cholestérol total : 5 g ‰

- lipides totaux : 33,20 g ‰

- test de Kunkel-Phénol : 170 U. Vernes.

- Triglycérides : 12,5 g ‰

- phospholipides : 4,9 g ‰

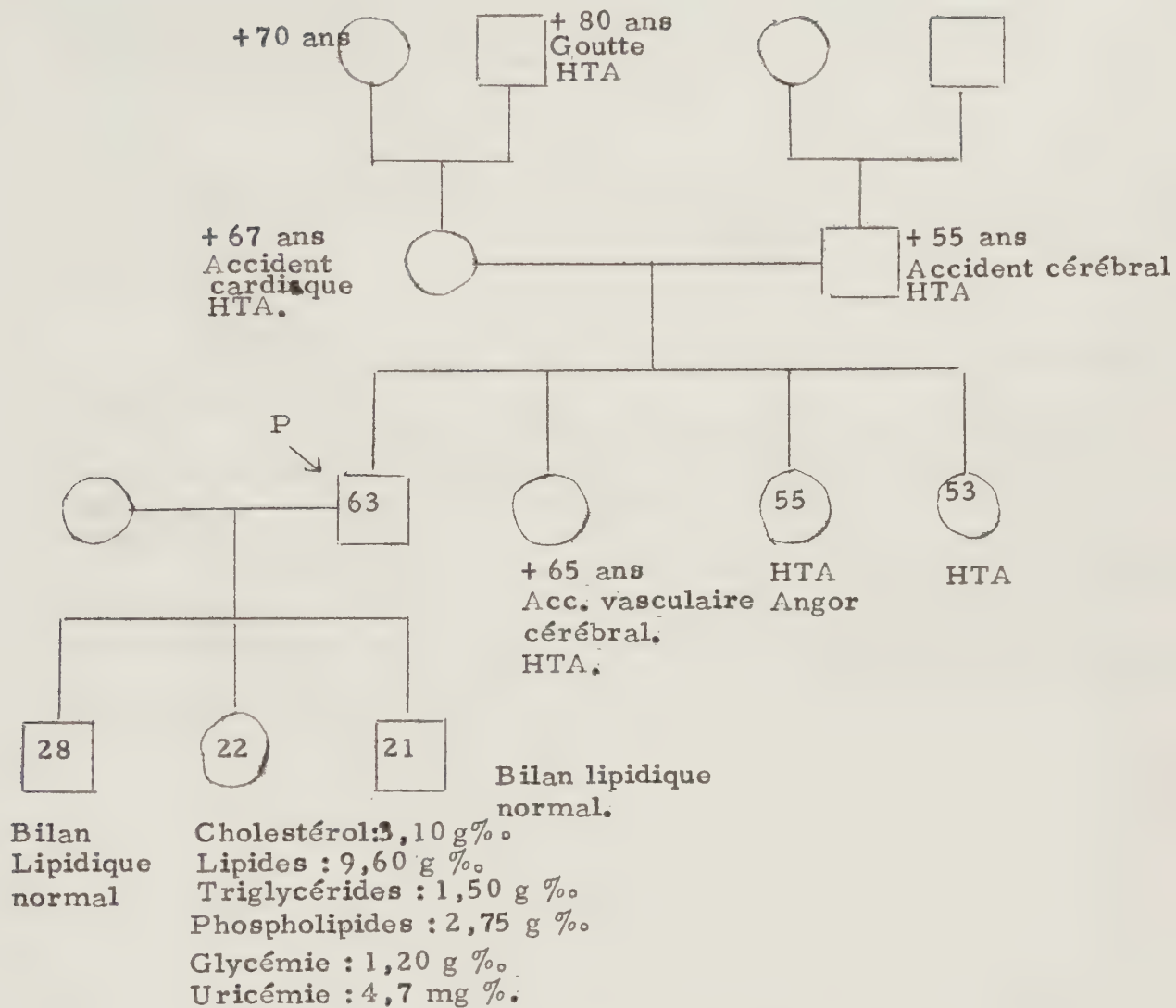
- électrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees et Hatch : importante bande de pré-béta-lipoprotéines.

- dosage de la lipoprotéine-lipase in vitro : 0,40 MEq/ml/mn (normal).

• L'étude diététique de cette hyperlipémie a montré qu'elle ne dépendait pas primitivement des graisses alimentaires bien qu'elle soit légèrement aggravée par le régime hyperlipidique , ni des hydrates de carbone comme on aurait pu s'y attendre d'après sa formule biologique.

• Son traitement a comporté dans un premier temps une réduction de l'obésité par un régime hypocalorique qui a ramené le poids de 80 à 70 kg, puis un régime pauvre en cholestérol et en graisses animales comportant 2200 calories avec 33 % de graisses désaturées , 30 % de protides et 37 % d'hydrates de carbone. Ce programme a permis de corriger dans une large mesure les anomalies lipidiques avec, le 18.4.1968 les résultats suivants : densité optique : 0,095 , cholestérol total : 2,20 g ‰ , lipides totaux : 10,20 g ‰ , test de Kunkel-Phénol : 29 U. Vernes, triglycérides : 2,1 g ‰ , phospholipides : 2,90 g ‰.

Enquête génétique :



L'arbre généalogique de Monsieur LAU... Claude permet d'affirmer que l'hyperlipidémie qu'il présente est familiale puisqu'une hyperlipidémie est retrouvée chez une des filles du malade qui présente également une élévation de sa glycémie à jeun mais dont l'uricémie est normale.

En outre, de nombreux accidents vasculaires sont retrouvés dans la fratrie et dans les deux lignées paternelle et maternelle.

Enfin, le grand-père maternel du malade était goutteux.

Au total,

Malade présentant une goutte , une hyperlipidémie majeure de type IV , un diabète, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale sévère. Un des enfants du malade présente également une discrète hyperlipidémie et une légère élévation de la glycémie à jeun alors que son uricémie est normale.

Observation n° 7 : Monsieur DE SAL... Salvatore, 59 ans.
Goutte et hyperlipidémie sévère de type IV.

. Goutte.

. Ayant débuté en 1965 à l'âge de 56 ans par un accès typique du gros orteil droit.

. et ayant donné depuis de multiples autres accès au niveau des gros orteils, des médiotarsiennes, des chevilles, des genoux, des mains et du coude gauche avec répétition fréquente des crises au rythme de 5 à 6 par an.

. Sans tophus mais avec des images d'arthropathies uratiques discrètes sur les clichés au niveau de la 1^{ère} articulation métatarso-phalangienne et de la 2^{ème} métacarpophalangienne gauches.

. Ayant donné lieu à plusieurs crises de coliques néphrétiques la première étant survenue 2 ans après le début de la goutte.

. Sur le plan biologique :

- uricémie : 9,08 mg %
- uraturie : 532 mg / 24 heures
- clearance de l'acide urique : 5,71 ml/mn
- bilan rénal normal :

. albuminurie : 0

. culot urinaire : normal

. azotémie : 0,30 g %.

. clearances de la créatinine : 107 ml/mn
du mannitol : 112 ml/mn
du PAH : 470 ml/mn.

. Un traitement uricosurique (par un dérivé bromé de la série des benzofurannes) permet d'obtenir l'uricémie de sécurité au prix d'une élévation assez forte de l'uraturie qui jointe aux antécédents de coliques néphrétiques conduit à préférer l'Allopurinol comme traitement de fond : celui-ci , à la dose de 200 mg / jour , ramène l'uricémie au taux de 6,16 mg %.

. Hyperlipidémie :

. découverte en Septembre 1968 à l'occasion d'un bilan lipidique fait à titre systématique ; aucun contrôle lipidique n'avait été fait jusqu'à cette date.

. Aucun signe fonctionnel évocateur de l'hyperlipémie .

. Aucun stigmate d'ischémie coronarienne ou des membres inférieurs à l'interrogatoire mais on retrouve dans les antécédents : la survenue en 1967 d'un épisode de diplopie avec simultanément céphalées frontales et troubles de l'équilibre , transitoires témoins possibles d'une insuffisance vertébro-basilaire et d'autre part la notion d'une hypertension artérielle modérée, elle aussi découverte en 1967.

. Le régime sensiblement équilibré , par ailleurs, comporte une ration journalière de 2 litres de vin , abandonnée selon les dires du malade depuis quelques mois.

. A l'examen :

- légère surcharge adipeuse à prédominance tronculaire (75 kg pour 1,68 m).

- Aucun xanthome cutané ni tendineux.

- discret gérontoxan bilatéral.

- légère hépatomégalie dépassant de 3 travers de doigts le grill costal.

- tension artérielle : 19-9 ; examen cardio-vasculaire par ailleurs normal ; F.O : normal ; E.C.G. : normal.

. Sur le plan biologique :

- sérum à jeun franchement lactescent avec une densité optique de 0,510

- cholestérol total : 3,50 g %.

- lipides totaux : 20,8 g %.

- test de Kunkel-Phénol : 102 ° Vernes

- triglycérides : 7,50 g %.

- phospholipides : 3,35 g %.

Donc hypertriglycéridémie largement prédominante.

- électrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees : importante bande de pré-béta-lipoprotéines alors que la bande des bêta-lipoprotéines est normale ce qui permet d'étiqueter l'hyperlipémie de notre malade comme une hyperlipidémie de type IV selon la classification de Fredrickson.

- Dosage de l'activité de la lipoprotéine-lipase in vitro : 0,40 mEq /ml/mn, donc activité normale comme cela est la règle dans ce type d'hyperlipidémie .

- hyperglycémie provoquée : normale.

. L'institution du traitement uricosurique qui a normalisé l'uricémie ne semble pas avoir, dans l'immédiat, modifié les paramètres du bilan lipidique de façon significative (bilan lipidique du 19.9.68, avant tout traitement hypo-uricémiant : densité optique : 0,510 , cholestérol : 3,50 g‰, lipides 20,8 g ‰ , triglycérides : 7,50 g ‰ - bilan lipidique du 3.10.68 sous uricosurique, alors que l'uricémie est à 4,48 mg % : densité optique : 0,420 , cholestérol : 3,4 g ‰ , lipides : 19,70 g ‰ , triglycérides : 8,50 g ‰).

. Le traitement de cette hyperlipidémie devait comporter la prescription d'un régime hypocalorique destiné à obtenir une chute pondérale de 7 à 8 kg puis la prescription d'un régime pauvre en hydrates de carbone si les anomalies lipidiques n'étaient pas complètement corrigées. L'effet de cette thérapeutique n'a pu être contrôlé le malade ayant été perdu de vue à l'issue de son hospitalisation.

. L'enquête génétique n'apporte que peu de renseignements :

- le père du malade est décédé à 70 ans d'un accident vasculaire cérébral.
- sa mère est décédée à 64 ans d'un accident vasculaire cérébral.
- le malade a un frère de 66 ans obèse et 7 enfants bien portants dont l'ainé a 27 ans et dont lipides et uricémie n'ont pu être dosés.
- aucun cas de goutte n'est retrouvé dans la famille.

Au total :

Malade présentant une goutte sévère bien que non tophacée ayant donné lieu à plusieurs crises de coliques néphrétiques, une hyperlipidémie importante de type IV, une hypertension artérielle et probablement des stigmates transitoires d'insuffisance vertébro-basilaire.

La réduction de l'hyperuricémie par un traitement uricosurique n'a pas eu dans l'immédiat d'effet appréciable sur la formule lipidique.

Observation n° 8 : Monsieur VAL... Roger, 54 ans
Goutte et hyperlipidémie sévère de type III chez
un malade porteur d'une néphropathie ancienne.

. Découverte en 1933, à l'âge de 19 ans, à la suite d'une angine , d'une albuminurie qui disparaît sous régime dessodé, est retrouvée transitoirement à 28 ans à la suite d'une nouvelle angine et semble permanente depuis 1957, oscillant entre 0,10 et 0,90 g par 24 heures, accompagnée d'une nette hématurie microscopique mais sans élévation de l'azotémie et persistant malgré l'ablation de plusieurs foyers infectieux ORL et une antibiothérapie au long cours.

. Goutte :

. Ayant débuté en 1962 à l'âge de 47 ans par un accès typique de la médiotarsienne droite.

. Ayant ensuite donné de nouveaux accès au rythme de un par an au niveau de la médiotarsienne gauche, de la cheville gauche et du genou droit.

. Existence d'un micro-tophus de l'oreille droite apparu au cours de la 3^{ème} année d'évolution.

. Aucune image d'arthropathie uratique sur les clichés.

. Jamais de crises de coliques néphrétiques.

. Bilan biologique :

- uricémie : 10,38 mg %
- uraturie : 303 mg / 24 heures
- clearance de l'acide urique : 4,03 ml/mn
- albuminurie : 0,90 g / 24 heures.
- Compte d'Addis : 17.670 hématies/minute
5.580 leucocytes/minute.
- azotémie : 0,45 g / l
- calciurie : 60 mg / 24 heures
- clearance de l'urée : 37,5 ml/mn
- clearance de la créatinine : 77,52 ml/mn.

. Mise en route d'un traitement par l'Allopurinol qui depuis plusieurs années a fait disparaître complètement les accès goutteux.

. La goutte de Monsieur VAL... semble primitive plutôt que secondaire à la néphropathie qu'il présente en raison du caractère relativement modéré de l'insuffisance rénale.

. Hyperlipidémie :

. Découverte à l'occasion d'un contrôle lipidique systématique à la fin de l'année 1968 alors que la dyspurinie est bien contrôlée par 300 mg / jour d'Allopurinol (uricémie : 6,36 mg %) (un chiffre de cholestérolémie élevé à 3,90 g % est retrouvé rétrospectivement en 1967).

. Existence de troubles digestifs batards (ballonnements) depuis 2 ou 3 ans et d'une asthénie un peu insolite depuis un an, sans somnolence post-prandiale nette.

. Pas d'autre symptôme évoquant une hyperlipémie et aucun stigmate fonctionnel d'ischémie coronarienne, cérébrale, ni des membres inférieurs à l'interrogatoire.

. Suit depuis le début de la goutte un régime hypopurinique assez riche en glucides et ne consomme pas de boissons alcoolisées.

. A l'examen :

- corpulence normale : 68 kg pour 1,71 m.
- aucun xanthome cutané ou tendineux
- pas d'arc cornéen
- discrète hépatomégalie débordant de 3 travers de doigts le grill costal
- examen cardio-vasculaire normal ; T.A : 15-8 ; F.O et E.C.G. sont normaux.

. Sur le plan biologique :

- sérum à jeun opalescent : densité optique : 0,380
- cholestérol total : 4,90 g ‰
- lipides totaux : 17,9 g ‰
- test de Kunkel-Phénol : 57 ° Vernes
- triglycérides : 3,20 g ‰
- phospholipides : 3,50 g ‰
- glycémie à jeun : 0,95 g ‰
- électrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees et Hatch : surcharge apparaissant sous la forme d'une bande de "Broad bêta-lipoprotéines" typiquement caractéristique d'une hyperlipidémie de type III (photo ci-dessous).

Electrophorèse des lipoprotéines de Monsieur VAL.

Existence d'une " Broad-bêta-lipoproteine ".

. Mise en route le 6.3.69 d'un traitement associant un régime comportant une réduction des aliments riches en cholestérol et en graisses animales au profit de graisses désaturées jointe à une réduction modérée des glucides - 200 g / 24 heures environ - et la prescription d'Atromid à la dose de 6 capsules par jour. 6 semaines plus tard normalisation complète du bilan lipidique (avec le 17.4.69 : densité optique : 0,080, cholestérol total : 2 g ‰, lipides totaux : 7,50 g ‰, test de kunkel-phénol : 24 ° Vernes, triglycérides : 0,58 g ‰, phospholipides : 2,10 g ‰). Parallèlement, le malade ayant été laissé à la même dose d'Allopurinol, on n'observe pas de modification significative de l'uricémie qui est à 5,20 mg % avant le début du traitement de l'hyperlipidémie et à 4,72 mg % puis 6;12 mg % respectivement 6 et 9 semaines après sa mise en route.

. L'enquête génétique n'apporte que peu de renseignements chez ce malade dont la famille est réduite :

- Son père est décédé à 79 ans de volvulus du colon.
- Sa mère est décédée à 76 ans "d'accident pulmonaire".
- Pas de frère ni de soeur, pas d'enfant.
- Aucun antécédent familial de goutte, de diabète ni de dyslipidémie connu.

Au total;

Malade présentant une goutte semblant primitive malgré l'existence d'une néphropathie antérieure et une hyperlipidémie importante de type III pratiquement muette cliniquement et sans retentissement fâcheux actuellement apparent sur le plan cardio-vasculaire, dépistée alors même que la goutte était parfaitement contrôlée par l'Allopurinol. La réduction de l'hyperlipidémie ne semble pas avoir entraîné de baisse parallèle de l'uricémie.

Observation n° 9 : Monsieur LEJ.... Pierre, 39 ans.

Obésité tenace, goutte familiale et hyperlipidémie majeure familiale de type III.

. Obésité

. Peu prononcée jusqu'à l'âge de 21 ans (pesait 78 kg pour 1,70 m à 18 ans).

. Part en Indochine en 1948 et y fait trois ans plus tard un épisode infectieux intense avec diarrhée, céphalées marquées et tenaces mais sans coma ni état léthargique ; prend rapidement 25 kg au décours de cette affection, son poids atteignant 105 kg.

. Admis au Val de Grâce où après diverses investigations dont une encéphalographie et une ventriculographie gazeuze, on parle de troubles hypophysaires et on réforme le malade qui est pensionné à 90 %.

. Se marie l'année suivante et aura 5 enfants.

. Augmentation progressive du poids :

1955 : 115 kg

1960 : 120 kg

1962 : 137 kg

. Hospitalisation en Mars 1962 (service du Pr. Decourt), bilan endocrinologique sensiblement normal.

. Prend une vingtaine de kilos entre 1962 et 1967 sous régime hypocalorique . Pèse 114 kg en Octobre 1967

116 kg en Février 1968

enfin, retour à 130 kg en Février 1969.

. Goutte.

. Ayant débuté en 1960 à l'âge de 30 ans par un accès typique du gros orteil.

. Fera malgré un traitement par le Probenecid poursuivi plus ou moins régulièrement jusqu'en 1965 d'assez nombreux accès goutteux au niveau des gros orteils, des genoux et des chevilles.

. Effet semble-t-il bénéfique de la chute pondérale de 20 kg entre 1962 et 1967 ; ne fait pratiquement plus de crises à partir de cette date malgré l'arrêt du Probenecid, quelques rares crises larvées sont tout de suite décapitées par l'acolchicothérapie.

. Existence d'un micro-tophus au niveau de l'oreille droite mais pas d'image d'arthropathie uratique sur les clichés des mains et des pieds.

. Aucune crise de coliques néphrétiques tout au long de l'évolution.

. Sur le plan biologique :

- uricémie : 8,3 mg % (mars 1962)

9,0 mg % (octobre 1962)

- uraturie : 790 mg / 24 heures (mars 1962)

720 mg / 24 heures (octobre 1962)

- azotémie : 0,22 g %.

- P.S.P. : 81 %.

. Hyperlipidémie.

. Découverte en 1960 lors du début de la goutte sur la constatation d'une cholestérolémie à 7 g %.

. Sans autre traduction clinique d'une hépatosplénomégalie notée pour la première fois en octobre 1962 et toujours retrouvée depuis.

. Examen cardio-vasculaire normal sur le plan clinique en dehors d'une discrète hypertension artérielle à 17-10 depuis Octobre 1968. Mais à l'E.C.G. : petit courant de lésion sous-endo-cardique antéro-latéral après effort.

- Sur le plan biologique :

- en mars 62 (pèse alors 137 kg) :

• cholestérol total : 4,80 g o/oo

• lipides totaux : 24, 2 g o/oo

- en octobre 62 (poids 132 kg) :

• Densité optique : 0,560

• Cholestérol : 5,40 g o/oo

• Lipides : 24,5 g o/oo

• Hyperglycémie provoquée de type paradiabétique (flèche à 1,86 g o/oo à la 60ème minute).

- en octobre 1967 (poids 114 kg) :

• densité optique : 1,140

• cholestérol : 6,20 g o/oo

• lipides : 30 g o/oo

• Kunkel-Phénol : 180° vernes

• Triglycérides : 12 g o/oo

• une étude du comportement d'hyperlipémie sous régime hypergras indique une bonne tolérance des graisses sans élévations des chiffres lipidiques.

- en Février 1969 (poids : 116 kg) :

• densité optique : 1,500

• cholestérol : 7,60 g o/oo

• Lipides : 45 g o/oo

• triglycérides : 12 g o/oo

• l'électrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees et Hatch montre l'existence d'une seule lipoprotéine dominante migrant en position intermédiaire entre les Béta et les pré-béta-lipoprotéine ("Broad-Béta-lipoprotéine") caractéristique des hyperlipidémies de type III.

• Dosage de l'activité de la lipoprotéine-lipase in vitro : 0,40 MEq/ml/mm (normale).

- en Février 1969, sous régime hypocalorique (800 calories) et Atromid 9 capsules/jours (poids 130 kg)

• densité optique : 0,215

• cholestérol total : 3,50 g o/oo

• Lipides totaux : 15, 3 g o/oo

• Triglycérides : 4,65 g o/oo

• Uricémie : 8;6 mg o/oo

(L'amélioration notable enregistré quant à la formule lipidique ne semble pas avoir été associé à une diminution parallèle de l'uricémie).

· L'enquête génétique montre

Comme on le voit sur l'arbre généalogique de notre malade que les troubles métaboliques intéressant les lipides et l'acide urique ont été transmis au moins par la lignée maternelle puisque la mère du patient est à la fois gouteuse et hypercholestérolémique. Dans la **fratrie** un frère présente des troubles exactement superposables à ceux du propositus : goutte, hyperlipidémie et obésité, un autre frère étant gouteux mais n'ayant pu faire l'objet d'un contrôle lipidique.

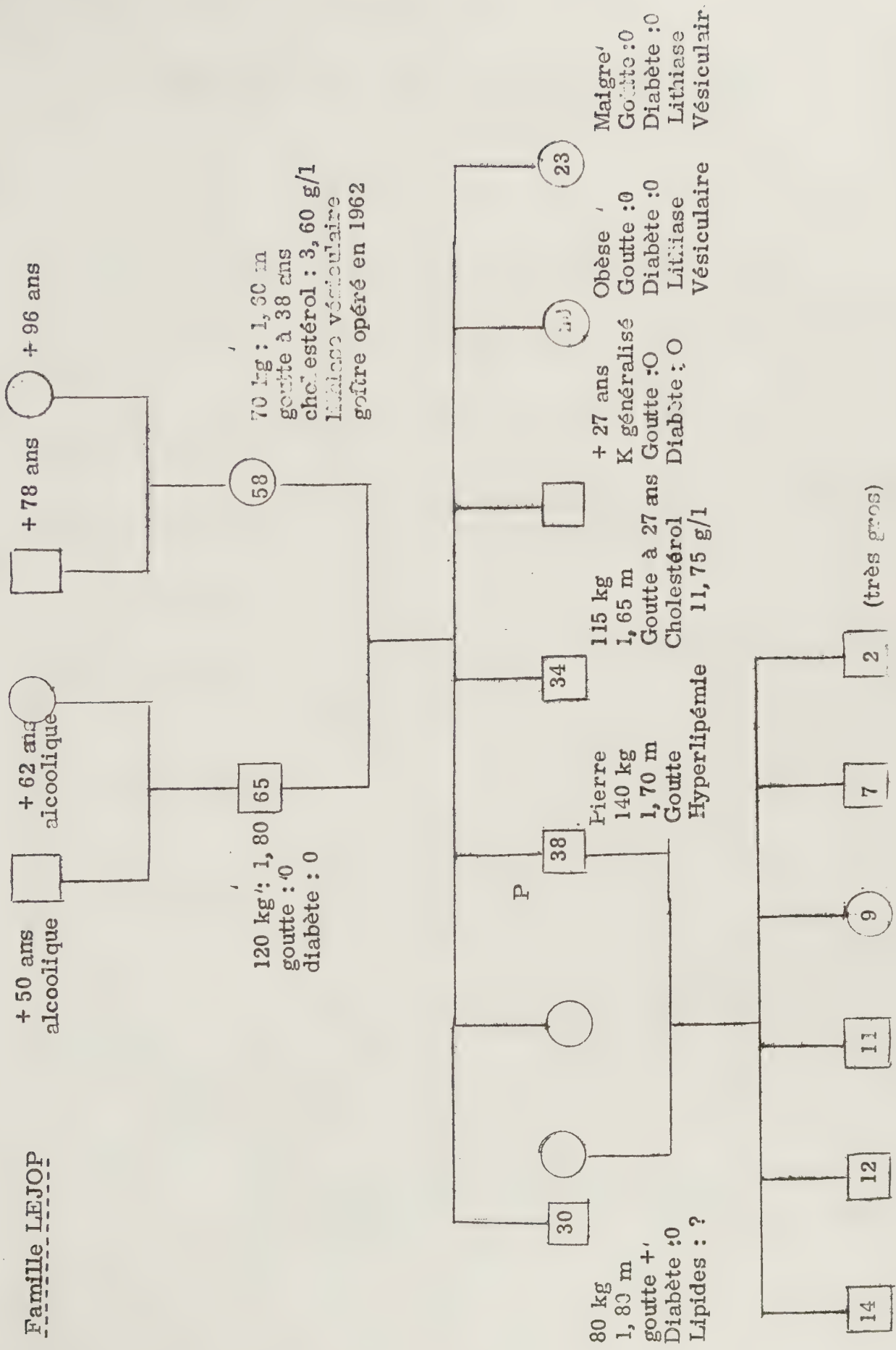
Au total,

Malade présentant :

- une obésité très marquée et tenace
- une goutte polyarticulaire, discrètement tophacée, hyperuraturique mais sans crise de colique néphrétique,
- une hyperlipidémie majeure de type III
- et de discrets troubles de la glycorégulation

La goutte et l'hyperlipidémie sont toutes les deux familiales et présentées simultanément chez 3 membres de la famille un quatrième sujet gouteux n'ayant pu être exploré quant à ses lipides.

Famille LEJOP



Observation n° 10 : Monsieur CHIR... Michel , 48 ans
Goutte, hyperlipidémie majeure transitoire
et diabète latent.

. Goutte

. Ayant débuté en 1961, à l'âge de 40 ans, par un accès typique de la médio-tarsienne droite.

. avec ensuite de nouveaux accès au rythme de 1 à 2 par an au niveau des gros orteils, des médio-tarsiennes, des genoux et des coudes.

. uricémie : 9,8 mg / 100 ml en février 68.

. mis sous Allopurinol, 200 mg par jour, à cette date.

Disparition des crises depuis.

. pas de tophus, ni d'arthropathie uratique.

. 2 crises de coliques néphrétiques gauche sont survenues en 1946 et 1948, bien avant la première crise de goutte.

. Hyperlipidémie majeure :

. Découverte par le Docteur Saporta le 19.5.69, lors d'un dosage systématique (alors que la dyspurinie est équilibrée par l'Allopurinol : uricémie = 2,4 mg / 100 ml):

- sérum lactescent

- lipides totaux : 46,90 g/l

. confirmée par de nouveaux dosages faits quelques jours plus tard le 27.5.69 :

- cholestérol total : 5,40 go/oo

- lipides totaux : 42,55 g o/oo

- triglycérides : 25 g o/oo

- test de Burnstein : 156 ° Vernes.

. pratiquement latente cliniquement :

- sans xanthomes cutanés, ni douleurs abdominales

- avec simplement une discrète hépatomégalie et un certain degré de somnolence post-prandiale.

. sans retentissement fâcheux apparent sur le plan cardiovasculaire (T.A : 12-8 , F.O et E.C.G. : normaux).

. Bilan biologique fait à l'Hôpital Cochin en Juin 1969.

(après interruption du traitement par l'Allopurinol depuis 15 jours).

. uricémie : 7,02 mg / 100 ml

. uraturie : 742 mg / 24 heures

clearance de l'acide urique : 7,07 ml/mn

fonctions rénales normales (clearance de la créatinine : 98,60 ml/mn).

. Bilan lipidique fait le 19.6.69 (moins de 24 heures après l'hospitalisation):

- densité optique du sérum : 0,080
- cholestérol total : 2,90 g/l
- lipides totaux : 9,00 g/l
- kunkel-phénol : 35° Vernes
- triglycérides : 1,36 g/l
- phospholipides : 3,10 g/l

donc retour à des chiffres subnormaux.

. Hyperglycémie provoquée mettant en évidence l'existence d'anomalies franches du métabolisme des hydrates de carbone (1,10 - 1,75 - 2,10 - 1,80 - 1,45 - 0,75 - 0,70 g/l).

. L'enquête diététique apprend que :

. le régime du malade originellement hypercalorique, riche en graisses et en protides avec 1 litre de vin par jour,

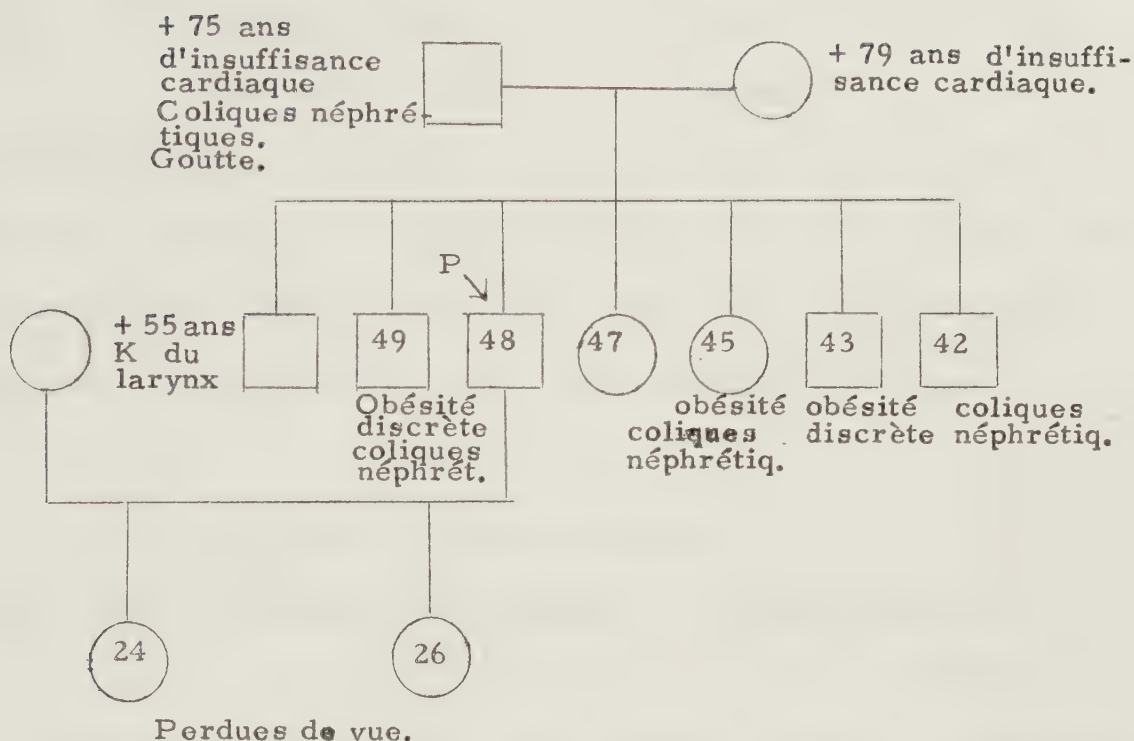
. a été profondément modifié lors de la mise en route du traitement de la goutte au début de l'année 1968 avec :

- une franche restriction calorique ayant permis de réduire en un an le poids du malade de 84 à 74 kg (pour 1,69 m) avec cependant un plateau au cours des trois derniers mois.
- une réduction assez draconienne des graisses et des protides avec une alimentation essentiellement glucidique.
- une majoration très sensible de la consommation d'alcool . Initiative personnelle du malade qui pour "tenir" la restriction alimentaire qu'il s'impose boit chaque jour en dehors de ses repas 4 à 5 verres de vin et 2 ou 3 "rhums".

. l'hyperglycérémie majeure observée lorsque le régime était de ce type semble avoir été induite par les apports glucidiques assez importants et surtout par la ration copieuse d'alcool qu'il comportait.

. En effet, avant son hospitalisation, Monsieur CHI... à qui l'on a conseillé de ne prendre aucune précaution diététique (afin de pouvoir étudier au mieux ses anomalies lipidiques) est revenu non sans plaisir à ses anciennes habitudes alimentaires et la quasi normalisation 20 jours plus tard du bilan lipidique montre bien l'absence de dépendance du trouble métabolique vis-à-vis des graisses.

Enquête génétique :



L'enquête génétique montre le caractère familial de la goutte de Monsieur CHI.... Des contrôles des lipides circulants et de l'uricémie sont en cours chez plusieurs membres de la fratrie.

Au total ,

Malade goutteux depuis 8 ans, hyperformateur, avec une dyspnoë manifestement familiale, ayant fait sous régime sensiblement isocalorique mais riche en hydrates de carbone et en alcool une grande poussée d'hyperglycémie rapidement régressive sous l'effet d'une meilleure équilibration du régime avec relative réduction de la ration d'éthanol et de glucides. Bien qu'il n'ait pas été possible de pratiquer une électrophorèse des lipoprotéines lors de la grande poussée d'hyperlipémie, sa formule biologique et sa dépendance vis-à-vis des apports diététiques jointes à l'existence concomitante de troubles de la glycorégulation permettent de penser qu'il s'agissait très probablement d'une hyperlipémie de type IV.

b - Renseignements fournis par l'étude de ces observations :

1 - Fréquence des associations entre goutte et hyperlipémies :

Malgré la relative rareté des hyperlipémies dont la sévérité atteint le degré de celles des cas rapportés dans nos observations, leur fréquence ne semble pas négligeable chez les goutteux puisque le contrôle systématique des lipides circulants de 77 goutteux a permis de dépister chez eux 4 dyslipémies de ce type (observations 5,6,7 et 8).

2 - La goutte ne présente pas non plus dans ces 6 observations de particularités suffisamment apparentes pour retenir l'attention :

- Son âge de début (23 - 61 - 56 - 47 - 30 et 40 ans , soit en moyenne 42,8 ans) ne semble guère différer ici de celui de l'ensemble des gouttes de nos 77 malades (41,3 ans en moyenne).

- 3 malades sur 6 ont des tophus (ce qui correspond au pourcentage de gouttes tophacées parmi nos 77 goutteux).

- L'uricémie de ces 6 sujets (10,44 - 8,82 - 9,08 - 10,38 - 8,86 et 7,02 mg % , soit en moyenne 9,10 mg %) a un ordre de grandeur comparable à celle de l'ensemble de nos goutteux (9,52 mg %).

- 3 sujets sur 6 (dont deux ont fait des coliques néphrétiques) ont une uraturie supérieure à 600 mg / 24 heures , un autre malade ayant également des antécédents de coliques néphrétiques , 4 sujets sur 6 apparaissent ^{donc} comme des goutteux hyperformateurs (pourcentage un peu plus élevé que dans l'ensemble de notre population de goutteux - 37,7 %).

- Enfin, 3 malades sur 6 ont une goutte familiale, un 4ème malade ayant en outre des antécédents familiaux de coliques néphrétiques ce qui semble confirmer l'impression déjà recueillie précédemment d'une augmentation de la fréquence des formes familiales parmi les gouttes qui s'associent à une hyperlipidémie de type III ou IV.

3. - L'hyperlipidémie :

- dont la découverte a été postérieure au début de la goutte dans 5 observations et simultanée dans la 6ème.

- n'a que peu de traduction clinique :

. Une hépatomégalie modérée a été le seul signe clinique fréquemment rencontré (présente dans 5 observations) ; les autres manifestations cliniques rencontrées ont été les suivantes : asthénie (2 fois), somnolence post-prandiale (2 fois), splénomégalie (1 fois).

- mais son expression biologique est toujours ~~s~~ riche (puisque les hyperlipidémies mineures n'ont pas, ici, été retenues).

. 4 malades ont une hyperlipidémie majeure (avec des chiffres de lipides totaux excédant 25 g o/oo et atteignant respectivement 29 g o/oo, 33,20 g o/oo, 45 g o/oo et 46,90 g o/oo) , les deux derniers malades ayant eu des lipides totaux à 20,8 et 17,9 g o/oo chiffres très largement pathologiques bien que moins importants que les précédents.

. Les hyperlipidémies de ces malades sont toutes des hyperlipidémies comportant une franche opalescence ou une lactescence du sérum à jeun et une importante élévation des triglycérides.

L'électrophorèse des lipoprotéines selon la technique de Lees et Hatch a permis d'étiqueter ces hyperlipidémies 2 fois comme des hyperlipoprotéïnémies de type III et 3 fois comme des hyperlipoprotéïnémies de type IV, l'hyperlipidémie du dernier malade correspondant vraisemblablement également à un type IV.

4 - En ce qui concerne les manifestations associées :

- Sur 6 malades 3 ont une surcharge pondérale modérée, 2 ont une franche obésité, un seul sujet ayant une corpulence normale.

Donc, malgré le ~~fort~~ pourcentage de sujets ayant un excès pondéral déjà constaté parmi l'ensemble de nos goutteux, tendance paraissant encore plus marquée des goutteux ayant une forte hyperlipidémie à la surcharge adipeuse.

- Sur les 6 malades, 5 ont une glycémie à jeun normale ou subnormale (comprise entre 0,90 et 1,10 g o/oo) , le dernier malade ayant un diabète franc.

5 malades (dont le diabétique) ont subi une épreuve d'hyperglycémie provoquée ; les résultats de celle-ci ont été normaux une seule fois , discrètement perturbés de type paradiabétique deux fois et très perturbés 2 fois.

Des troubles de la glycorégulation ont donc été objectivés chez 4 des 5 malades ayant eu une hyperglycémie provoquée.

- Un éthyisme avec une ration journalière de plus de 1 litre de vin est retrouvé chez 4 malades sur 6 et suspecté, bien que non avoué, chez un 5ème sujet. Donc fréquence de l'éthyisme chez les goutteux fortement hyperlipémiques, ce qui confirme l'impression précédemment recueillie lors de l'étude de l'ensemble des malades atteints d'hyperlipidémies de type III ou IV de notre groupe de 77 goutteux.

5 - Complications vasculaires :

- Sur nos 6 malades 3 ne présentent aucun stigmate de complications vasculaires.

- 3 ont une hypertension (sévère dans un cas, modérée dans les 2 autres).

- Parmi ces 3 derniers malades, 2 présentent en outre : l'un des manifestations cliniques probables d'insuffisance vertèbro-basillaire, l'autre des stigmates discrets d'insuffisance coronarienne purement électrocardiographiques et seulement visibles après effort.

En dehors de l'hypertension artérielle qui est plus fréquente chez nos malades que dans l'ensemble de notre population de goutteux dont 22,4 % des sujets étaient hypertendus, la fréquence des autres manifestations vasculaires n'est donc paradoxalement pas plus élevée chez nos 6 malades que dans notre groupe de 77 goutteux :

. 1 seul sujet sur 6 présente un accident ischémique cliniquement apparent (16,6 %) contre 22, 1 % de l'ensemble du groupe .

. Un seul sujet sur 6 (16,6 %) présente des stigmates électriques d'insuffisance coronarienne contre 21 % de l'ensemble du groupe.

6 - Les deux troubles métaboliques semblent évoluer de façon indépendante :

- Un contrôle satisfaisant de la dyspurinie réalisé dans l'observation n° 7 alors que le malade était en pleine poussée d'hyperlipémie n'a pas modifié la formule lipidique.

Chez 3 malades (observations 5 - 8 et 10) l'hyperlipémie a d'ailleurs été découverte alors que la goutte était parfaitement équilibrée depuis plusieurs mois ou années.

- Dans 2 observations (n° 8 et 9) une importante amélioration de la formule lipidique obtenue sous l'effet d'un traitement comprenant la prescription d'Atromid ne parait pas avoir été de pair avec une chute concomittante de l'uricémie comme semblent le suggérer des travaux récents sur lesquels nous reviendrons.

7 - Les données des enquêtes génétiques :

- ont permis de confirmer la nature familiale de l'hyperlipidémie dans les 2 cas où des contrôles biologiques ont pu être pratiqués chez certains membres de la famille des patients.

- L'arbre généalogique du malade n° 9 semble montrer dans cette famille une transmission simultanée de la goutte et de l'hyperlipémie puisque les 2 anomalies métaboliques sont rencontrées en association chez 3 de ses membres.

- Par contre, une des filles du malade n° 6 présente une hyperlipidémie discrète alors que son uricémie est normale.

IV - CONFRONTATIONS DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE.

A - Fréquence et type des anomalies lipidiques rencontrées chez les goutteux.

1 - La cholestérolémie des goutteux :

Nos résultats, en ce qui concerne la cholestérolémie des goutteux, diffèrent sensiblement de ceux de la plupart des travaux récents à l'issue desquels FELDMAN et WALLACE (36), BERKOWITZ (14), HALL(47) et BENEDEK (13) n'ont, ni les uns, ni les autres, point trouvé de différence significative entre la cholestérolémie moyenne des goutteux et celle des témoins.

Comme BARLOW (5) et comme CAMUS (24) nous avons, en effet, pour notre part, mis en évidence une élévation significative de la cholestérolémie moyenne des goutteux par rapport à celle de nos témoins.

Le degré de signification de la différence entre les deux groupes restant toutefois moins élevé - lorsque l'on compare des goutteux et des témoins d'âge similaire - quant à leur cholestérolémie que quant à leur triglycéridémie.

Il convient de noter que le taux de la cholestérolémie moyenne de nos goutteux (2,80 g o/oo) est strictement identique à celui des malades de CAMUS (24) et assez nettement supérieur à ceux trouvés par les auteurs américains (qui s'échelonnent entre 1,98 et 2,53 g o/oo).

Il n'est pas inconcevable que des facteurs ethniques ou géographiques puissent être à l'origine de cette divergence.

2 - La triglycérémie des gouteux

. Nos résultats concordent, en ce qui concerne la triglycérémie des gouteux, avec ceux de tous les autres auteurs : comme FELDMAN et WALLACE (36), BERKOWITZ (14), BENEDEK (13), BARLOW (5), CAMUS (24) et collaborateurs, nous avons, en effet, mis en évidence une élévation très significative de la triglycérémie moyenne chez les gouteux.

. La triglycérémie moyenne de nos gouteux (1,607 g o/oo) est un peu supérieure à celle de la série de FELDMAN et WALLACE (36) (1,42 g o/oo) et inférieure à celles trouvées par les autres auteurs (qui s'échelonnent entre 1,99 et 2,70 g o/oo) en particulier à celle trouvée par CAMUS (24) (2,53 g o/oo).

Parallèlement le pourcentage de sujets ayant une triglycérémie supérieure à 2 g o/oo est sensiblement identique dans notre étude (20,78 %) et dans celle de FELDMAN et WALLACE (23,5 %) et inférieur à ceux des autres séries avec un chiffre maximum dans celle de BERKOWITZ (14) (52 %).

Il est vraisemblable que les différences entre ces chiffres sont en partie imputables aux techniques de dosages employées dans chacun des travaux.

3 - Fréquence des différents types d'hyperlipidémies chez les goutteux :

Parmi les travaux consacrés à l'étude du métabolisme lipidique des goutteux, les publications de BERKOWITZ (14) et de FELDMAN et WALLACE (36) sont, nous l'avons vu, les seules où l'on indique le détail de la formule lipidique de chaque malade, ce qui permet de se faire une idée sur le type des anomalies lipidiques dépistées.

Sur les 59 goutteux examinés dans ces deux études 25 - 44,2 % - avaient, en utilisant nos critères, une hyperlipidémie parmi lesquels, 21 sujets -35,6 % - avaient une hyperlipidémie mixte, 3 sujets - 5,1 % - une hypercholestérolémie pure et 1 sujet -1,7 % - une hyperglycérémie largement prédominante, alors que sur 28 sujets sains examinés par FELDMAN et WALLACE , 5 seulement, soit 17,8 % , avaient une hyperlipidémie dont 2 (7,1 %) une hypercholestérolémie pure et 3 (10,7 %) une hyperlipidémie mixte.

Les données de notre travail sont assez similaires puisque nous trouvons également :

- une fréquence des hyperlipidémies nettement plus élevée chez nos goutteux (50,65 %) que chez nos témoins (28,92 %);

- une élévation de la fréquence des hyperlipidémies mixtes chez les goutteux -23,38 % - contre 13,25 % chez les témoins ; la différence entre goutteux et témoins devenant plus nette -35 % contre 10,9 % - et statistiquement significative lorsque l'on ne considère plus que les goutteux et les témoins d'âges comparables.

- pas de différence significative entre les 2 groupes de goutteux et de témoins quant à la fréquence des hypercholestérolémies pures ; l'augmentation discrète de leur fréquence dans le groupe des goutteux n'étant qu'apparente et disparaissant complètement si l'on tient compte de l'âge des sujets.

- enfin, une élévation significative de la fréquence chez les goutteux des hyperglycéridémies très largement prédominante étiquetées chaque fois dans notre série comme des hyperlipidémies de type IV.

. La différence entre goutteux et témoins semble donc résider en en augmentation chez les premiers de la fréquence avec laquelle ils sont atteints d'hyperlipidémies mixtes ou d'hyperglycéridémies largement prédominante semblant correspondre en règle à des hyperlipidémies de type IV , ce qui rend compte à la fois de l'élévation de la triglycérémie moyenne et, à un moindre degré, de la cholestérolémie moyenne que nous avons constatées chez nos goutteux.

B - Fréquence de l'hyperuricémie et de la goutte chez les sujets ayant une hyperlipidémie idiopathique.

1 - Chez les sujets ayant une hyperlipidémie idiopathique de type II :

Nos résultats concordent avec ceux de BERKOWITZ (14), JENSEN (55) et KACHADURIAN (62) qui, à l'inverse d'ADLERSBERG (1), de HARRIS-JONES (49) dont les travaux sont plus anciens et de PARSONS (86), n'ont pas trouvé d'élévation anormale de l'uricémie moyenne, ni de fréquence inhabituelle de l'hyperuricémie chez les sujets atteints d'hyperlipidémies de type II.

L'uricémie moyenne (5,87mg dans le sexe masculin et 5,51 mg % dans le sexe féminin) et la fréquence de l'hyperuricémie (retrouvée chez 12,5 % des sujets) chez nos 16 malades atteints d'hyperlipidémies idiopathiques de type II ne semblent, en effet, guère différer, malgré le faible effectif de notre série, des chiffres généralement observés en France dans la population générale.

Il convient cependant de rappeler qu'en revoyant les dossiers de 161 malades atteints de xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale, nous avons trouvé une goutte certaine chez 3 malades (soit 1,86 % des sujets), chiffre qui nous semble un peu élevé, bien que sans signification certaine comme nous l'avons vu plus haut.

2 - Chez les sujets ayant une hyperlipémie idiopathique :

Nos résultats concordent avec ceux de tous les autres travaux : comme BERKOWITZ (14), PARSONS (86) et STREJCEK (101), nous avons, en effet, mis en évidence chez ces sujets une élévation très nette de l'uricémie moyenne et une fréquence très inhabituelle de l'hyperuricémie avec une différence statistiquement significative par rapport aux témoins.

Le pourcentage de sujets hyperuricémiques qui est de 52,9 % dans notre série se situe entre les chiffres de 30,4 % et 41,3 % dans celles de STREJCEK (101) et PARSONS (86) et celui de 82 % trouvé par BERKOWITZ (14).

Enfin, 2 de nos 17 hyperlipémiques et 2 des 28 malades de STREJCEK (101) sont goutteux : ce qui suggère une fréquence également très insolite de la goutte chez de tels sujets.

C - Renseignements fournis par l'étude des observations de malades
présentant à la fois une goutte et une hyperlipidémie.

1 - Goutte et hyperlipidémie de type II :

. L'étude des observations de 20 malades présentant cette association (16 d'entre eux ayant une simple hypercholestérolémie essentielle et 4 une X.T.H.F.) nous a semblé confirmer l'opinion de MATHIEU (75) selon laquelle la goutte de ces malades n'a pas de particularité notable.

. L'association d'une goutte et d'une hyperlipidémie de type II , bien que non exceptionnelle en raison de la relative fréquence de l'hypercholestérolémie essentielle dans la population générale, nous semble également relever, dans la majorité des cas, d'une simple coïncidence comme le suggèrent l'absence de différence entre la fréquence de ce type de dyslipidémie chez les goutteux et les témoins ainsi que les données des enquêtes génétiques faites chez certains de nos malades (observations 1 et 3).

. On peut se demander, toutefois, si les cas de xanthomatoïde tendineuse hypercholestérolémique familiale dont la formule biologique comporte une légère hyperglycérémie d'accompagnement, et dont la place nosologique se situe, peut-être, en réalité, aux confins des hyperlipidémies de type II et III, ne s'associent pas, pour leur compte, également assez volontiers à une hyperuricémie, voire à une goutte, comme semble le suggérer l'observation de notre malade n° 4.

2 - Goutte et hyperlipémie idiopathique :

. Les gouttes des malades atteints simultanément d'hyperlipémies idiopathiques :

- ne nous ont pas semblé, contrairement à l'opinion formulée par MATHIEU (75) , s'individualiser nettement par leur sévérité dans notre série :

. nous n'avons, en effet, pas pu mettre en évidence de différence significative entre nos gouteux hyperlipémiques et normolipidémiques en ce qui concerne l'âge de début de la goutte, la fréquence des tophus et des arthropathies uratiques, leur taux d'uricémie et le pourcentage de sujets apparaissant hyperformateurs dans les deux groupes.

. Les données de l'analyse discriminante faite à partir de nos 77 gouteux s'inscrivent, en outre, contre l'existence d'un aspect particulier de la goutte chez les malades ayant une hyperlipémie dans notre série.

- La seule singularité qui nous a paru digne d'être notée est la fréquence avec laquelle il s'agissait de formes familiales (avec des antécédents familiaux de goutte chez 13 malades sur 24 dans notre série) .

Bien que cette particularité ne soit pas nettement retrouvée chez les 22 autres goutteux hyperlipidémiques dont l'observation a été rapportée - tableau n° 5 cf. plus haut - (puisque des antécédents familiaux de goutte n'ont été signalés que 5 fois , leur absence n'étant toutefois précisée que 10 fois chez les autres sujets), elle nous semble demeurer suffisamment nette, si l'on considère l'ensemble de nos observations et des autres cas publiés , pour retenir l'attention.

• L'hyperlipidémie de ces malades :

- semble être dans les observations publiées par les autres auteurs comme dans notre série, soit une hyperlipidémie mixte assimilable à une hyperlipoprotéïnémie de type III, soit une hypertriglycéridémie très prédominante correspondant, sans doute, en règle, à une hyperlipidémie de type IV (comme cela était le cas chez les 4 malades de notre série ayant une formule lipidique de ce type et chez qui une électrophorèse des lipoprotéines a été faite) et peut-être parfois à une hyperlipidémie de type V.

- est en apparence idiopathique chez tous les malades ; sa nature familiale a été confirmée dans 2 de nos observations et chez 2 autres malades : chaque fois, semble-t-il, qu'une enquête génétique comportant des dosages biologiques a pu être faite .

. Parmi les manifestations associées :

- l'obésité , très fréquente dans la série des goutteux hyperlipémiques de MATHIEU (75) , s'est révélée, en fait, fréquente chez tous nos goutteux, sans différence nette quant à leur corpulence entre les goutteux normolipidémiques et la plupart des goutteux hyperlipémiques (les sujets ayant une hyperlipémie très importante semblant, toutefois, constituer, à cet égard, un cas particulier et présenter souvent pour leur compte une surcharge pondérale spécialement marquée).

- l'association de troubles de la glycorégulation, constituant alors le 3ème élément du trisndrome métabolique sur lequel le travail de CAMUS (23) a attiré l'attention , est retrouvé assez souvent, surtout lorsqu'une épreuve d'hyperglycémie provoquée a été pratiquée, chez nos goutteux hyperlipémiques.

- l'existence d'un éthylisme avéré nous a , en outre , paru également nettement plus fréquente chez ces malades que chez les autres goutteux.

. Les complications artérioscléreuses :

- constatées chez les sujets à la fois goutteux et hyperlipémiques avec une grande fréquence par les autres auteurs, ne sont paradoxalement pas, dans notre série, plus souvent rencontrées chez ce type de malades que chez nos autres goutteux.

- ce fait semble lié d'une part au mode de recrutement de nos malades chez qui l'hyperlipidémie a presque toujours été dépistée à l'occasion d'un contrôle biologique systématique et non comme cela a pu être le cas dans d'autres travaux à la suite d'une complication et d'autre part, comme nous l'avons vu, à une discordance d'âge entre nos goutteux normo et hyperlipidémiques.

. Il convient de rappeler enfin :

- que nos constatations concordent avec celles des autres auteurs quant à l'absence de dépendance apparente entre l'évolution des deux troubles métaboliques dans leurs observations ou tout au moins quant à l'absence d'amélioration de la dyslipémie sous l'influence de médications hypouricémiantes.

- que les résultats des examens biologiques pratiqués chez plusieurs parents de notre malade n° 9 et chez les 4 enfants du malade de BECKER(11) suggèrent une transmission simultanée de l'hyperuricémie et de l'hyperlipidémie dans ces 2 familles puisqu'elles coexistent chez 6 de leurs membres alors qu'aucun des sujets explorés biologiquement ne présente une de ces anomalies biologiques à l'état isolé.

D - Corrélations entre uricémie et taux des lipides circulants chez les goutteux et chez les sujets ayant une hyperlipidémie :

. chez les goutteux

Comme FELDMAN et WALLACE (36), BENEDEK(13 et BARLOW (5) mais à l'inverse de BEAUMONT (10) et de GUNTHER (46) nous n'avons pas pu mettre en évidence de liaison significative entre ces paramètres chez nos goutteux.

. Chez les hyperlipidémiques

Nous n'avons point mis en évidence non plus de liaison significative entre uricémie et triglycéridémie ou cholestérolémie.

- ni chez nos malades atteints d'hyperlipidémie

idiopathique de type II (résultat qui concorde avec les données du travail de JENSEN (55)).

- ni, à l'inverse de BERKOWITZ (14) chez les sujets atteints d'hyperlipémie idiopathique.

V - SYNTHESE ET ESSAI D ' INTERPRETATION
DES FAITS OBSERVES.

A - Synthèse des renseignements recueillis :

Les résultats de notre étude ainsi que les données bibliographiques que nous venons d'évoquer suggèrent donc une différence très nette entre les deux grands types d'hyperlipidémies idiopathiques quant à leurs rapports avec les troubles du métabolisme des purines :

. Il ne semble guère exister de liens significatifs entre goutte ou hyperuricémie et hypercholestérolémies pures ou hyperlipidémies de type II :

- les résultats de la plupart des travaux récents tendent à infirmer la notion d'une fréquente élévation de l'uricémie au cours de ce type d'hyperlipidémies signalée par les premiers auteurs.
- si la valeur moyenne de la cholestérolémie et le pourcentage de sujets ayant une élévation franche de cholestérolémie paraissent - au moins dans quelques travaux - plus élevés chez les goutteux que chez les témoins, cela ne traduit pas, semble-t-il, une fréquence anormale des hypercholestérolémies pures

dans la goutte, mais plutôt un accroissement de celle d'autres types d'hyperlipidémies .

- les cas d'association entre une goutte et une hyperlipidémie de type II semblent suffisamment banales lorsque celle-ci est à type de simple hypercholestérolémie essentielle et suffisamment rare lorsqu'il s'agit d'une X.T.H.F. pour pouvoir relever d'une simple coïncidence.
- enfin, plus accessoirement, si, malgré des résultats contradictoires, une liaison faible mais significative a été mise en évidence entre l'uricémie et la cholestérolémie chez les sujets normaux, cette corrélation semble dériver entièrement d'une liaison authentique entre ces 2 paramètres et la triglycérémie.

Il semble par contre exister des liens incontestables entre la plupart des autres types d'hyperlipidémies idiopathiques (dont la formule biologique comporte une hyperglycérémie) et les troubles du métabolisme des purines :

- l'uricémie moyenne des sujets atteints d'hyperlipémie idiopathique est supérieure de façon très significative à celle des témoins ; une grande partie de ces malades (30 à 80 % des cas selon les séries) ont une hyperuricémie parmi lesquels quelques uns sont gouteux.

- les hyperlipidémies mixtes ou de type III , les hyperlipidémies de type IV et peut-être celles de type V sont plus fréquentes chez les goutteux que dans la population générale ce qui entraîne une très nette augmentation de leur triglycéridémie moyenne par rapport à celle des témoins.
- l'association d'une goutte et d'une hyperlipémie majeure a été, depuis quelques années , signalée par divers auteurs avec une fréquence qui semble écarter l'hypothèse d'une simple coïncidence.
- enfin, plus accessoirement, une liaison très significative a été mise en évidence par de nombreux auteurs entre l'uricémie et la triglycéridémie des sujets normaux, cette liaison semblant, toutefois, n'avoir été retrouvée que plus inconstamment chez les hyperlipémiques et chez les goutteux.

B - Comment peut-on concevoir les liens qui semblent exister entre hyperlipémies et troubles du métabolisme des purines ?

Deux possibilités sont, théoriquement au-moins, concevables :

- l'un des deux troubles métaboliques peut-être la conséquence de l'autre.
- les deux types de troubles peuvent avoir une cause commune ou, du moins, des facteurs étiologiques communs.

1° - Dans la première éventualité, la correction du trouble métabolique initial devrait théoriquement entraîner la sédation de celui qui lui est secondaire.

a) Existe-t-il des arguments pour penser que certaines hyperlipidémies puissent être la conséquence d'une dyspurinie.

· un traitement hypouricémiant a été administré de façon efficace chez 7 malades (4 sujets de notre série et 3 cas antérieurement publiés) atteints simultanément de goutte et d'hyperlipémie sévère ; il est resté sans effet apparent sur le taux des lipides circulants dans toutes ces observations.

· un certain nombre d'auteurs ont étudié l'effet de diverses médications hypouricémiantes sur les constantes lipidiques de différents types de malades :

- EDELMAN et coll. (33) ont administré un traitement uricosurique par le Bénévide à 10 malades ayant une nécrose myocardique dont 4 avaient une hyperuricémie ; une chute de l'uricémie a été obtenue dans tous les cas sans réduction parallèle du taux des différents lipides circulants (cholestérol, triglycérides, phospholipides)

- EIDLITZ (34) a administré un traitement comportant 1,50 g d'aspirine par jour à 10 malades artérioscléreux , en obtenant, semble-t-il, une chute nette de la cholestérolémie ;

toutefois, les modifications simultanées de l'uricémie étaient des plus modestes (ce qui ne saurait surprendre, l'acide acétyl-salicylique n'étant en principe un uricosurique qu'à doses plus importantes) et il semble très hasardeux d'admettre que la chute de la cholestérolémie observée dans cette étude résulte d'un effet primitif de la drogue sur l'uricémie.

- KUZELL (65), a étudié l'effet d'un traitement prolongé par la sulfinpyrazone sur la cholestérolémie de 110 goutteux (77 hommes et 33 femmes) ; il a observé une élévation significative de la cholestérolémie après le traitement chez 26 hommes et 17 femmes, une diminution significative chez 43 hommes et 13 femmes. Bien que le pourcentage de sujets dont la cholestérolémie a baissé soit le plus important et que l'auteur admette les vertues hypocholestérolémiantes du produit chez les goutteux, l'effet obtenu ne semble pas avoir été très spectaculaire.

- Il convient, enfin, de rappeler ici que l'acide orotique dont on connaît les propriétés hypouricémiantes a également un faible pouvoir hypocholestérolémiant qui serait plus net sur les hypercholestérolémies des goutteux (88 bis).

. chez 7 goutteux sur 10, une chute d'environ 8 % de la cholestérolémie a été observée parallèlement à celle de l'uricémie, l'efficacité ayant été plus discutée sur 8 cas d'hypercholestérolémie commune dans lesquelles le taux de réduction n'a pas excédé 6 %.

. Cela semble néanmoins insuffisant pour prouver que le faible pouvoir hypocholestérolémiant de l'acide oratique dérive de son effet sur l'uricémie.

Dans l'ensemble :

- aucun des produit précédemment étudiés ne s'est montré capable d'entraîner une chute spectaculaire des constantes lipidiques qui soit incontestablement la conséquence de son effet hypouricémiant.
- en admettant même que certains d'entre-eux aient un faible pouvoir hypocholestérolémiant, l'absence manifeste d'effet identique lorsqu'on emploie d'autres substances ayant un effet hypouricémiant identique semble plaider contre une influence directe de l'hyperuricémie dans la génèse des troubles lipidiques.

AU TOTAL,

les hyperlipémies rencontrées de façon relativement fréquente en association avec une maladie goutteuse ne semblent manifestement pas se présenter comme des dyslipidémies secondaires à la goutte avec laquelle elles coexistent mais bien comme des hyperlipidémies idiopathiques dont le caractères familial a d'ailleurs, nous l'avons vu, pratiquement toujours pu être confirmé lorsque des dosages biologiques ont été pratiqués en nombre suffisant chez les parents de tels malades.

b) Existe-t-il des arguments pour penser qu'une hyperuricémie, voire même une goutte, puisse être parfois la conséquence directe d'une hypertriglycéridémie ?

· L'effet hyperuricémiant des régimes riches en lipides a conduit un certain nombre d'auteurs à considérer avec intérêt cette hypothèse :

- depuis le début du siècle, on sait, en effet, qu'un qu'un apport excessif de graisses entraîne une hyperuricémie en réduisant l'élimination urinaire de l'acide urique (82).

- BERKOWITZ et GLASSMAN (15) ont observé, sous l'effet d'un régime hypergras suivi pendant 5 jours chez 20 malades, une élévation rapide de la triglycéridémie avec accroissement parallèle de l'uricémie (atteignant des taux pathologiques dans la moitié des cas avec des chiffres initialement normaux) et une diminution significative de l'uraturie et du rapport $\frac{\text{clearance de l'acide urique}}{\text{clearance de la créatinine}}$, tous les paramètres revenant à la normale avec la reprise d'un régime équilibré. Les auteurs estiment que leurs constatations suggèrent que l'hyperuricémie associée aux hypertriglycéridémies "résulte de l'effet sur l'excrétion de l'acide urique par le rein d'un facteur directement lié à l'intensité de l'hypertriglycéridémie".

- Il n'est cependant pas démontré que la réduction de l'élimination urinaire de l'acide urique observée sous régime hypergras soit la conséquence directe de l'hypertriglycéridémie qui en résulte :

. elle semble, en fait, essentiellement en rapport avec la cétose induite par l'apport lipidique alimentaire excessif (la cétose observée au cours du jeûne (82) ou l'administration d'acide bêta-hydroxybutyrique (44) par voie veineuse ayant un effet identique).

. et l'administration d'une préparation lipidique en perfusion chez une malade de DELBARRE (30) n'a pas entraînée chez elle, rappelons-le, de modifications de l'uricémie ni de l'uraturie.

- Enfin, il convient de noter que l'origine de l'hypertriglycéridémie induite par un régime hypergras et celle des hyperlipémies endogènes, en règle dépendante des hydrates de carbone, dans lesquelles l'hyperuricémie est habituellement rencontrée sont, sans doute, notablement différentes si bien que, une fois exclu un effet direct de l'hyperglycéridémie sur l'uricémie, il deviendrait sans doute imprudent de continuer à assimiler les deux situations.

. L'effet du chlorophénoxy-**iso**- butyrate d'éthyl ou Atromid sur l'excrétion urinaire de l'acide urique et sur l'uricémie , notamment chez les sujets ayant une hyperlipidémie, constitue peut-être un meilleur argument en faveur de cette hypothèse :

- plusieurs auteurs ont rapporté une élévation de l'élimination urinaire de l'acide urique sous l'influence de l'Atromid (TREVACKS (103)), cette action uricosurique semblant inhibée comme celle du probénecide par l'acide acétyl salicylique (TREVACKS (103)). Cet accroissement de l'uraturie serait toutefois insuffisant pour entraîner une chute durable de l'uricémie chez les sujets normaux (TREVACKS (103)) ou chez les hyperuricémiques (HELLMAN et coll. (50), TREVACKS (103)).

- Il n'en serait pas de même chez les sujets ayant une hyperlipidémie :

. OLIVER (83) a obtenu une chute significative et simultanée de la cholestérolémie , de la triglycéridémie et de l'uricémie chez 19 sujets sur 20 ayant des antécédents de nécrose myocardique et une hypercholestérolémie.

. BERKOWITZ (16) a étudié l'effet de l'Atromid administré chez 35 sujets ayant une hyperlipidémie dont 16 avaient une hyperuricémie (une

corrélation positive existant chez eux entre uricémie et triglycéridémie). Une chute de l'uricémie fut obtenue chez 12 d'entre eux, celle-ci étant en règle parallèle à celle des triglycérides, ceci de façon très frappante chez certains malades (la réduction de l'hyperuricémie étant plus nette chez les malades ayant une élévation des triglycérides que chez les autres sujets);

Ces résultats semblent donc montrer que l'effet de l'Atromid sur l'uricémie des hyperlipidémiques résulte de son action sur le métabolisme lipidique de ces sujets, ce qui plaiderait en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'hyperglycéridémie (ou le trouble métabolique qui l'engendre puisque le mécanisme selon lequel s'exerce l'action hypolipidémiante de l'Atromid reste incertain) pourrait avoir une influence déterminante sur l'hyperuricémie qui l'accompagne souvent.

Finalement, il ne semble pas déraisonnable de penser qu'une élévation notable de l'uricémie résulte peut-être plus ou moins directement chez les hyperlipidémiques de l'hyperglycéridémie elle-même ou des anomalies métaboliques qui l'ont induite, cette majoration de l'uricémie étant, sans doute, insuffisante pour créer

de toute pièce une maladie goutteuse, mais susceptible d'en favoriser l'extériorisation chez des sujets prédisposés également par d'autres facteurs.

2 - Des facteurs étiologiques communs semblent-ils intervenir dans le déterminisme de la goutte et dans celui des hyperlipémies idiopathiques ?

Bien que nos connaissances quant à l'origine de la goutte et quant à celle des hyperlipémies idiopathiques demeurent très incomplètes, nos conceptions sur leurs étiologies ne manquent pas de similitude ; les deux affections sont, en effet, considérées habituellement comme des erreurs innées du métabolisme transmises par des anomalies génétiques auxquelles correspondent très vraisemblablement des désordres enzymatiques qui les induisent, des facteurs d'environnement semblant toutefois pouvoir modifier, de façon sans doute parfois très importante, l'expressibilité du trouble métabolique.

a - Certains facteurs d'environnement identiques, notamment d'ordre diététique, tels que l'absorption d'éthanol ou la suralimentation source d'obésité, semblent bien être capables, sinon de les déterminer, du moins d'extérioriser simultanément une dyspurinie et une hyperlipémie et peut-être de rendre ainsi plus apparente

l'éventuelle coexistence des 2 tares (la grande fréquence de l'éthylisme chez les goutteux hyperlipémiques de notre série semble confirmer ce point de vue en ce qui concerne la consommation de boissons alcoolisées).

b - Des liens existent peut-être aussi entre les facteurs génétiques qui induisent les deux types de troubles métaboliques .

. En faveur de cette hypothèse semblent s'inscrire :

- la fréquence avec laquelle les maladies goutteuses qui coexistent avec une hyperlipémie semblent être des gouttes familiales;
- le fait que dans les familles des goutteux -hyperlipémiques , les rares sujets qui ont pu être explorés biologiquement semblent lorsqu'ils ne sont pas normaux présenter en règle simultanément les deux troubles métaboliques et rarement un seul d'entre eux (cette constatation faite sur un trop petit nombre de sujets demandant toutefois à être confirmée par de nouvelles enquêtes génétiques avant d'être tenue pour certaine).

. Les liens éventuels peuvent se concevoir de deux façons :

- l'hyperlipidémie et la dyspurinie pourraient résulter d'anomalies génétiques distinctes mais entre lesquelles existeraient des phénomènes de linkage . Cette éventualité rendrait compte de la

fréquence insolite de l'association entre les deux tares sans fournir d'explication à l'existence de corrélations entre l'uricémie et le taux des lipides circulants de ces sujets (les avis sur la réalité de telles corrélations chez les goutteux et les hyperlipémiques sont toutefois partagées ne permettant guère d'en tirer d'arguments pour ou contre cette hypothèse).

- une identité plus ou moins complète pourrait exister entre les anomalies génétiques intervenant dans le déterminisme des deux affections :

. Il paraît très improbable que la goutte et l'hyperlipidémie puissent résulter par des voies plus ou moins rapidement divergentes d'un même trouble enzymatique conditionné par une seule et même anomalie génétique (en ce cas l'association des deux tares devrait être logiquement la règle et non pas seulement une éventualité relativement fréquente).

- Il est néanmoins un cas particulier où il semble en être ainsi : celui où l'hyperlipémie et la goutte sont secondaires à une glycogénose hépatique par carence

en glucose-6-phosphatase où l'hyperuricémie résulte sans doute, comme nous l'avons vu, de l'effet de la cétose et de l'hyperlactacidémie qui accompagnent cette affection sur l'élimination urinaire de l'acide urique, mais aussi semble-t-il, d'une élévation de la synthèse purinique de novo par production accrue de phosphoribosyl pyrophosphate secondaire essentiellement à une dégradation accrue des glucides par la voie des pentoses-phosphates. Mais, bien entendu, cette situation est très différente de l'association la plus habituelle d'une hyperlipémie endogène et d'une dyspurinie, toutes les deux idiopathiques.

- Par analogie avec le cas précédent, on pourrait penser que le trouble métabolique responsable des hyperlipémies entraîne peut-être également une hyperproduction d'une substance capable d'entraîner l'élimination urinaire de l'acide urique

comme l'acide lactique ou l'acide bêta hydroxybutyrique . STREJCEK (101) a vérifié l'absence d'hyperlactacidémie chez deux de ses sujets atteints de goutte et d'hyperlipémie endogène et la même constatation a été faite chez deux de nos malades. Le taux de l'acide bêta-hydroxy butyrique chez les hyperlipémiques ne semble par contre pas avoir été étudié.

- Une augmentation de l'activité de la glycose 6 phosphate deshydrogénase (G6PD) sous l'effet d'une diminution de la production de déhydro épi androstérone (DHA) - hormone qui inhiberait cette enzyme - représenterait un autre trouble métabolique initial susceptible d'entraîner à la fois une hyperuricémie et une hyperlipidémie selon KOLBEL et Coll. citée par BARLOW (6) . La G6PD est en effet l'enzyme "rate-limiting" du cycle des pentoses-phosphates qui est très important pour la réduction du TPN, le TPN réduit étant un donneur d'ions H pour la synthèse des acides gras et du cholestérol, des phospholipides et la

réduction de l'acide folique et l'acide tétrahydrofolique joue un rôle dans la synthèse des bases puriques. KOLBEL et coll. ont, de fait, trouvé dans un groupe d'hypertendus un défaut d'élimination urinaire de la DHA chez ceux des sujets qui étaient hyperuricémiques, mais ils n'ont pas trouvé de différence significative entre la fréquence de l'hypercholestérolémie chez les sujets ayant ou n'ayant pas un déficit d'élimination en DHA.

En fait, la transmission héréditaire de l'hyperuricémie ne semble plus à l'heure actuelle, sous la dépendance d'une seule anomalie génétique mais bien sous le contrôle de plusieurs gènes (89 - 90) (le mode de transmission génétique des hyperlipidémies de type III, IV et V restant, pour sa part, incertain, l'éventualité d'une hérédité multifactorielle n'étant, d'ailleurs, là non plus pas complètement exclue). Il n'est donc pas interdit de penser qu'une même anomalie génétique puisse intervenir dans le déterminisme des deux types de troubles sans être obligatoirement capable d'engendrer à elle seule complètement chacun d'eux.

En dépit de toutes ces considérations, si l'existence de liens entre certaines hyperlipidémies et les troubles du métabolisme des purines semblent, à l'heure actuelle, pratiquement démontrée, il faut bien reconnaître que nous ne possédons encore aucune notion précise et sûre quant à leur nature.

CONCLUSIONS

Notre travail s'efforce d'apporter quelques renseignements sur la fréquence, les caractères et la signification des associations entre la Goutte ou l'Hyperuricémie et les différents types d'Hyperlipidémies.

Ses conclusions sont basées sur une confrontation des données de la littérature et des résultats d'une enquête personnelle qui a consisté en une étude systématique du métabolisme lipidique de 77 goutteux et de l'uricémie de 33 sujets atteints d'Hyperlipidémies idiopathiques, ainsi qu'en une analyse plus détaillée des observations de 10 malades présentant à la fois une goutte et une hyperlipidémie sévère.

1 - Il ne semble guère exister de liens entre la Goutte et les Hyperlipidémies idiopathiques de type II (xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale ou hypercholestérolémie essentielle) :

Les résultats de notre étude ainsi que ceux de la plupart des travaux récents tendent à infirmer la notion d'une fréquente élévation de l'uricémie au cours de ce type d'hyperlipidémie signalée par les premiers auteurs.

. Les Hyperlipidémies de type II ne semblent pas être plus fréquentes chez les goutteux que dans la population générale et les cas d'association paraissent pouvoir être fortuits.

2 - Par contre, la fréquence des associations entre la plupart des autres types d'Hyperlipidémies (dont la formule biologique comporte une Hyperglycérémie) et les troubles du métabolisme des purines semble suffisante pour exclure l'hypothèse d'une simple coïncidence :

. L'uricémie moyenne des sujets atteints d'hyperlipémies (ou hyperglycérémies) idiopathiques est supérieure de façon très significative à celle des témoins ; une grande partie de ces malades (30 à 80 % selon les séries) ont une hyperuricémie , parmi lesquels quelques uns sont goutteux.

. Les hyperlipidémies mixtes ou de type III , les hyperlipidémies de type IV et peut-être celles de type V sont plus fréquentes chez les goutteux que dans la population générale, ce qui explique :

- l'existence d'une très nette augmentation de la triglycérémie moyenne des goutteux par rapport à celle des témoins ;

- l'existence d'une élévation moins nette - et même niée par certains auteurs - de leur cholestérolémie.

. De plus, une liaison très significative a été mise en évidence par de nombreux auteurs entre l'uricémie et la triglycémie des sujets normaux, cette liaison semblant, toutefois, n'avoir été retrouvée que plus inconstamment chez les hyperlipémiques et chez les gouteux.

3 - L'analyse des observations dans lesquelles coexistent une Goutte et une Hyperlipémie semble faire ressortir, au sujet de cette association, les points suivants :

. La Goutte paraît souvent familiale, mais ne semble revêtir dans notre série aucune autre particularité chez de tels malades.

. L'Hyperlipidémie est, selon la classification de FREDRICKSON, une hyperlipoprotéïnémie de type III ou de type IV (voire peut-être plus rarement de type V) ; elle semble familiale dans la majorité des cas.

. L'association de troubles de la glycorégulation n'est pas rare chez ces malades comme chez tous les sujets qui présentent des hyperlipidémies de ces types. La fréquence de l'obésité est grande comme chez tous les gouteux, mais semble particulièrement

marquée lorsque l'hyperlipémie est majeure.

L'éthylisme semble enfin très fréquent.

. Bien que cette notion ne se dégage pas nettement dans notre série, la survenue de complications liées à une artériosclérose constitue probablement chez de tels malades un risque plus important que chez les autres goutteux.

. Un contrôle satisfaisant de la dyspurinie par un traitement hypo-uricémiant bien conduit n'améliore pas la formule lipidique ; alors que, selon deux travaux récents, un traitement par l'Atromid permettrait d'obtenir une chute de l'uricémie chez les hyperlipidémiques.

4 - Si des liens incontestables semblent bien exister entre la Goutte et certains types d'Hyperlipidémie, nous ne possédons encore aucune notion à la fois précise et sûre quant à leur nature.

. Des facteurs diététiques identiques, en particulier l'ingestion d'éthanol, ont sans doute un rôle déclenchant souvent important vis-à-vis des deux troubles métaboliques.

. L'existence de liens plus ou moins étroits entre les anomalies génétiques qui interviennent dans leur déterminisme semble également vraisemblable.

. Il n'est pas impossible, enfin, qu'une élévation notable de leur uricémie résulte plus ou moins directement chez les hyperlipémiques de l'hyperglycéridémie elle-même ou des anomalies métaboliques qui l'ont induite.

=====

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADLERSBERG D.
Newer advances in gout.
Bull N.Y. Acad. Med. , 25, 651 (1949) .
- 2 - AHRENS E.H. J. et Coll.
Dietary fats and human serum lipid levels in "chemistry of lipids as related to atherosclerosis " .
(I.H Page Edit. Springfield. Thomas p. 222- 1958) .
- 3 - AHRENS E.H., HIRSCH J., OETTE A., FARQHART W et STEIN Y.
Carbohydrate induced and fat induced lipemia .
Trans. Ass. Amer. Physicians, 74, 134 (1961) .
- 4 - ALBRIEUX A.S., COSTA Y., et SARACHOGA R.
Lipemia en la gota.
Anales de la Facultad de Medecina de Montevideo, 38, 480 (1953) .
- 5 - BARLOW K.A.
Hyperlipidemia in primary gout.
Metabolism, 17, n° 3, 289 (1968) .
- 6 - BARLOW K.A.
Lipid metabolism in gout.
Proc. of the Roy. Soc. of Med. , 59, 325 (1966) .
- 7 - BEAUMONT J.L.
Myeloma, hyperlipidemia and xanthomatosis.
Nouv. Rev. Franç. Hémato. , 5 , 777-787 (1965) .
- 8 - BEAUMONT J.L. et SCHWARTZ D.
Cholestérol et triglycérides sanguins dans deux groupes professionnels.
Arch. Mal. du coeur , 57ème année, Suppl. n° 3 ,
Rev. de l'athérosclérose, 37 (1964) .
- 9 - BEAUMONT J.L., JACOTOT B. et BEAUMONT V.
L'hyperlipidémie par auto-anticorps. Une cause d'athérosclérose.
Press. Méd., 75, n° 46, 2315 (1967) .
- 10 - BEAUMONT V.
Enquête épidémiologique sur l'athérosclérose.
Chapitre VI - L'uricémie.
Bull. de l'I.N.S.E.R.M., n° 2, 255 (1967) .

- 11 - BECKER J.H.
Gout and serum cholesterol.
The Wisconsin Med. J. , 59, 735 (1960) .
- 12 - BECKETT A.G. et LEWIS J.G.
Gout and serum uric acid in diabetes mellitus.
Quart. J. Med. , 29, 443 (1960) .
- 13 - BENEDEK T.G.
Correlations of serum uric acid and lipid concentrations
in normal, gouty and atherosclerotic men.
Ann. Int. Med. , Vol. 66, n° 5, 851 (1967) .
- 13 bis-BENZECRI J.P.
Leçon sur l'analyse statistique des données multi-
dimensionnelles.
I SVP - Cours Polycop. 1967.
- 13ter-BENZECRI J.P.
in ROMEDER J.M.
Méthodes de discrimination.
Thèse Faculté des Sciences - PARIS - 1963.
- 14 - BERKOWITZ D.
Blood lipid and uric acid interrelation ships.
JAMA, Vol. 190, n° 9, 856 (1964) .
- 15 - BERKOWITZ D. et GLASSMAN S.
Effects of hypertriglyceridemia on urinary uric acid
out puts.
Abstract Suppl. II to circulation , vols. XXXI and
XXXII - II - 2 (1965) .
- 16 - BERKOWITZ D.
The effect of chloro phenoxy isobutyrate with and without
androsterone on the serum lipids, fat tolerance and
uric acid.
Metabolism, 14, n° 9 (1965) .
- 17 - BERKOWITZ D.
Gout, hyperlipidemia and diabetes interrelation ships.
JAMA , vol. 197, n° 2, 77 (1966) .
- 18 - BONNET G.F.
Goutte et myxoedème.
Rev. Rhum. , 353 (1951) .

III

- 19 - BOUCHON J.P.
Révision analytique et critique de 60 cas de syndromes hyperlipémiques.
Thèse Paris Impr. R. Foulon (1964).
- 20 - BLAHOS J. and REISENAUER I.R.
Levels of serum uric acid and serum cholesterol in various population groups in Ethiopia.
The Amer. J. of the Med. Sci., 100, 308 (1965).
- 21 - BROCHNER-MORTENSEN K., COBB S. and ROSE B.S.
Report of sub-committee on criteria for the diagnosis of gout in Surveys.
in the Epidemiology of chronic rheumatism.
Edited by KELLGREN J.H. - p. 295 (1963).
- 22 - BOURDE C., AMBROSI C. et BERNARD P.
Incidences cliniques et thérapeutiques de la diathèse uricémique dans les artériopathies des membres.
Arch. Mal Coeur, 3, 289 (1959).
- 23 - CAMUS J.P.
Goutte, diabète, hyperlipémie : un trisynndrome métabolique.
Rev. Rhum., 33, 10 (1966).
- 24 - CAMUS J.P., GHATA J. et GUILLIEN P.
Etude de quelques fractions lipidiques du plasma dans la goutte.
J. Med. Lib., 3, 261 (1969).
- 25 - CANIVET J. et MANTEL O.
Hyperlipidémies secondaires.
Rev. Prat. , tome XV, n° 31, 4061 (1965).
- 26 - CHAUFFARD A. et TROISIER J.
Goutte et cholestérine.
Ann. de Med. , tome IX, n° 3, 149 (1921).
- 27 - CORAZZA L. et MYERSON R.M.
Essential hyperlipemia.
Am. J. Med. , 22, 258 (1957).

- 28 - DAWBERT T.B., KANNEL W.B., REVOTSKIR N. et KAGAN A.
The epidemiology of coronary heart disease. The framinghan study.
Proc. Roy. Soc. Med. , 55, 265 (1962) .
- 29 - DELBARRE F.
Goutte.
Encyclo. Med. Ch. - Appareil locomoteur - 14270 A¹⁰ -
(1966) .
- 30 - DELBARRE F., AUSCHER C., BROUILHET H. et GERY A. de
Action de l'éthanol dans la goutte et sur le métabolisme de l'acide urique.
Sem..Hôp..Paris - 43, n° 10, 659 (1967) .
- 31 - DUNN J.P., BROOKS G.W., MAUSNER J. and RODNAN G.P.
Social class gradient of serum uric acid levels in males.
JAMA, vol. 185, n° 6, 431 (1963) .
- 32 - DUNN J.P. and MOSES C.
Correlation of serum lipids with uric acid and blood sugar in normal males.
Metabolism, vol. 14, n° 7 (1965) .
- 33 - EDELMAN.
The effect of probenecid administration on blood lipids and lipid tolerance curves in subjects with myocardial infarction.
Am. J. Med. Sc., 241, 96, (1961) .
- 34 - EIDLITZ M.
Blood cholesterol and aspirin.
Lancet, 2, 1123 (1960) .
- 35 - EIDLITZ M.
Uric acid and arteriosclerosis.
Lancet, 2, 1046 (1961) .
- 36 - FELDMAN E.B., et WALLACE S.L.
Hypertriglyceridemia in gout.
Circulation, vol 29, 508 (1964) .
- 37 - FREDRICKSON, D.S., et LEES R.S.
Familial hyperlipoproteinemia in " the metabolic basis of inherited disease " .
(Mac Graw-Hill Book C°, INC° - Second Edition 1966)
p. 429.

- 38 - FREDRICKSON D.S., LEVY R.I. et LEES R.S.
Fat transport in lipoproteins . An integrated approach
to mechanisms and disorders.
New England J. Med. , vol. 276, 94-103, 148-156,
215-225, 273-281 (1967) .
- 39 - FULTON J.K.
Essential lipemia, acute gout, peripheral neuritis and
myocardial disease in a negro man.
Ann. Int. Med. , 89, 303 (1952) .
- 40 - GENNES J.L. de , et BOUCHON J.P.
Les hyperlipémies ou hypertriglycéridémies idiopathiques.
Rev. Prat. , tome XV, n° 31, 4095 (1965) .
- 41 - GENNES J.L. de , et MAUNAND
Les hypercholestérolémies familiales.
Rev. Prat. , tome XV, n° 31, 4068 (1965) .
- 42 - GERTIER M.M., GARN S.M. et LEVINE S. A.
Serum uric acid in relation to age and physique in health
and in coronary artery disease.
Ann. Int. Med. , 34, 1421 (1951) .
- 43 - GERTLER M. et OPPENHEIMER B.
Serum uric acid levels in men and women past the age
of 65 years.
J. Gerontology, 8, 465 (1953) .
- 44 - GOLDFINGER S., KLINENBERG J.R. and SEEGMILLER J.E.
Renal retention of uric acid induced by infusion of beta-
hydroxy butyrate and aceto-acetate.
New England J. Med. , 272, 351 (1965) .
- 45 - GROULADE J. et JACQUELINE. F.
Modifications des fractions protéiques sériques au cours
de l'accès de goutte. ,
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. , II, 345 (1957) .
- 46 - GUNTHER R. Von, HERBST M. und KNAPP G.
Gicht und hyperlipämie.
Wien Klin. Wschr. , 79, 218 (1967) .
- 47 - HALL A.P.
Correlations among hyperuricemia, hypercholesterol-
emia, coronary disease and hypertension.
Arth. and Rheum. , Vol. 8 , n° 5, 846 (1965) .

- 48 - HANSEN D.E.
Hyperuricemia in cerebral infarction.
Acta Neurol. Scandinav. , 41, suppl. 13, 357 (1965).
- 49 - HARRIS-JONES J.N.
Hyperuricemia and essential hypercholesterolemia.
Lancet, 272, 857 (1957) .
- 50 - HELLMAN L., ZUMOFF B., KESSLER G., KARA E.,
RUBIN I.L., and ROSENFELD R.S.
Reduction of cholesterol and lipids in man by ethyl-
-p- chlorophenoxy isobutyrate.
Ann. Intern. Med. , 59, 477 (1963) .
- 51 - HOWELL R.R.
The interrelation ship of glycogen storage disease
and gout.
Arth. and Rehum. , vol. 8, n°5, 781 (1965) .
- 52 - HUCHARD H.
Traité clinique des maladies du coeur et de l'aorte.
p. 174 (1884) .
- 53 - HUTCHINSON J.
Trans. Clin. Soc. Lond. , 22, 241 (1889) .
- 54 - JEANDET J. et LESTRADET H.
L'hyperlactacidémie, cause probable de l'hyperuricémie
dans la glycogénose hépatique.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. , VI, 71 (1961) .
- 55 - JENSEN J. , BLANKENHORN D.H. et KORNERUP V.
Blood uric acid levels in familial hypercholesterolemia.
Lancet, 298, (Fev. 5, 1966) .
- 56 - JEUNE M., CHARRAT A. et BERTRAND J.
Polycorie hépatique, hyperuricémie et goutte.
Arch. Franç. Pediat., 14, 897 (1957) .
- 57 - JONES D.P., LOSOWSKI M.S., DAVIDSON C.S., LIEBER C.S.
Effects of ethanol on plasma lipids in man.
J. Cab. and Clin. Med., 62, 675 (1963) .

- 58 - JOUVE A., SOMMER M., GERARD R. , CASANOVA P.
et MALFROY.
Le dépistage de la maladie coronarienne : place de
certains facteurs héréditaires et péristasiques dans
les risques de la maladie.
Press. Med. , 70, 317 (1962) .
- 59 - KELLGREN J.H.
Heberden Oration 1965.
The epidemiology of rheumatic disease.
Ann. Rheum. Dis. , 23, 109 (1964) .
- 60 - KESSLER J.I.
Lipoproteine lipase inhibition in the hyperlipemia of
acute alcoholic pancreatitis.
New England J. Med., 269, 943 (1963) .
- 61 - KHACHADURIAN A.K.
Essential hyperlipemia.
The Middle East Med. J. , vol. I, n° 1, 13 (1962) .
- 62 - KHACHADURIAN A.K.
Migratory polyarthrititis in familial hypercholesterolemia
(type II hyperlipoproteinemia) .
Arth. and Rheum., vol. XI, n° 3, 385 (1968) .
- 63 - KOHN P.M. et PROZAN G.B.
Hyperuricemia, relation ship to hypercholesterolemia
and acute myocardial infarction.
Ann. J. Med. Ass., 170, 1909 (1959) .
- 64 - KRAMER D.W., PERISTEIN P.K., et DEMEIDERS A.
Metabolic influence in vascular disorders with particular
reference to cholesterol determination in comparison
to serum uric acid levels.
Angiology , 9, 162 (1958) .
- 65 - KUZELL W.C., SHAFFARZIEK H.W., NAUGLER W.E.,
KOETS P., MANKLE E.A., BROWN S. et CHAMPLIN B.
Some observations of 520 gouty patients.
J. Chron. dis. , 2, 645 -(1955) .
- 66 - KUZELL W.C.
Effects of sulfinpyrazone on total serum cholesterol in
gout. A long term study.
The Am. J. of Med Sci. , 248, 164 (1964) .

- 67 - LEEPER R.D., BENUA R.S., BRENER J.L. et RAWSON R.V.
Hyperuricemia in myxoedema.
J. Clin. Endoc., 20, 1457 (1960).
- 70 - LIEBER C.S., JONES D.P. , MENDELSON J.H. et
DECARLI L.M.
Fatty liver , hyperlipemia and hyperuricemia produced
by prolonged alcohol consumption despite adequate
dietary intake.
Tr. A. Am. Physicians, 76, 289 (1963).
- 71 - LIEBER C.S..
Hyperuricemia induced by alcohol.
Arthr. and Rheum., vol. 8 , n° 5, 786 (1965).
- 72 - LIEVRE J.A.
Un rhumatisme de diagnostic facile.
Press. Med. , 65, 785 (1948).
- 73 - LOSOWSKY M.S., JONES D.P. , DAVIDSON C.S. and
LIEBER C.S.
Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism.
Am. J. Med. ? , 35, 6, 794 (1963).
- 74 - MARINOFF S.C., LEMPERT P.B. et MENDEL E.E.
Association of hypercholesterolemia with hyperuricemia.
A review of the literature.
The Chicago Med. Sch. Quart. , vol. 22 , n° 3, 135
(1962).
- 75 - MATHIEU J.
La goutte et les hyperlipidémies majeures.
Thèse Imp. Dactylo Sorbonne -Paris-n° 451 (1967).
- 76 - MATTHEWS R.J.
Type III and IV familial hyperlipoproteinemia . Evidence
that these two syndroms are different phenotypic
expressions of the same mutant gene (s) .
Am. J. Med. , vol. 44, 188, (1968) .
- 77 - MEYER J.S., KYPROS G.P. and GILROY J.
Hyperuricemia, gout and cerebrovascular disease.
West Virginia M.J. - 60, 150 (1964).

- 78 - MJASSNIKOW A.L.
Beitage zur konstitutions forschung : blutcholesteringe-
halt und konstitution.
Zischn. Klin. Med., 105, 228 (1926).
- 79 - MYERS A.R., EPSTEIN F.H., DODGE H.J. and
MEKKELSEN W.M.
The relation ship of serum uric acid to risk factors
in coronary heart disease.
Am. J. Med. , vol. 45, 520 (1968).
- 80 - MUGLER A.
La goutte et l'artériosclérose.
Presse thermale et climatique, 11, 215 (1952).
- 81 - NIKKILA E.A. et OJALA K.
Role of hepatic L.a. glycoposphate and triglyceride
synthesis in production of fatty liver by ethanol.
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 113, 814 (1963) .
- 82 - OGKYZLO M.A.
Hyperuricemia induced by high fat diets and starvation.
Arthr. and Rheum., vol.8, n° 5, 799 (1965).
- 83 - OLIVER M.F.
Reduction of serum lipid and uric acid levels by an
orally active androsterone.
The lancet , 1321 (1962).
- 84 - PADOVA J. et BENDERSKY G.
Hyperuricemia in diabetic keto-acidosis.
New England J. Med., 267, 530 (1962).
- 85 - PAILLARD H. et FAUVERT R.
La goutte.
1 vol., Paris , Baillière Ed. (1945).
- 86 - PARSONS W.B.
Studies of nicotinic acid use in hypercholesterolemia.
Arch. of Int. Med., 107, 653 (1961).
- 87 - PARSONS W.B.
Serum uric acid levels in hypercholesterolemic indi-
viduals with and without hypertriglyceridemia (Abstract)
Supplement II to Circulation, vol. XXXI and XXXII , 26,
(1965).

- 88 - RICHARD J.L., BEAUMONT J.L. et SCHWARTZ D.
Enquête épidémiologique sur l'athérosclérose -
Chapitre IV - La cholestérolémie -
Bull. de l'INSERM, n° 2, 215, (1967) .
- 88 bis - RICHET F.G.
Utilisation thérapeutique de l'acide orotique.
Mémoire en vue du C. E. S. de Rhumatologie.
Paris - 1961.
- 89 - RONDIER J.
The epidemiology of gout.
Current medicine and drugs.
Vol. 7, n° 12 -, (1967) .
- 90 - RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J. et RONDIER J.
Epidémiologie et génétique de l'hyperuricémie
idiopathique.
Communication au Colloque de Contréxéville - 7 et
8 Juin 1969 - en cours d'impression.
- 91 - RYCKEWAERT A., DRY J. , PAOLAGGI F. et LELLOUCH J.
Taux de l'uricémie dans la population générale ;
quelques corrélations de l'uricémie.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., XI, 72 (1966) .
- 92 - RYCKEWAERT A., DRY J. et PAOLAGGI F.
Les hyperuricémies . V. Uricémie et lipides sanguins -
uricémie et athéromatose artérielle.
Rev. Rhum., 33, n° 6, 357 (1966) .
- 93 - RYCKEWAERT A., DRY J. , PAOLAGGI F. et SEZE S. de.
Taux de l'uricémie chez les goutteux.
Rein et Foie, 8, 111 (1966) .
- 94 - SALTIEL H.
Le diabète lipo-atrophique.
Thèse, Paris (1964) .
- 95 - SALVINI L. et VERDI G.
Statistical study on correlation between blood level of
cholesterol, beta alpha lipoproteine ratio and uric acid
of normal and arterio sclerotic subjects.
- 96 - SCHETTLER G.
Lipids and lipidosis.
(Ed. Springer-Verlag , 1967) .

- 97 - SCHRADE W., BOEHLE P. et BLEGER R.
Humoral changes in arteriosclerosis investigations
of lipids, fatty acids, ketone bodies, pyruvic acid,
lactic acid and glucose in blood.
Lancet , 2, 1409 (1960) .
- 98 - SCHWARTZ D., PATOIS E. et BEAUMONT J. L.
Enquête épidémiologique sur l'athérosclérose -
Chapitre V , les triglycérides sanguins.
Bull. de l'INSERM , n° 2, 239 (1967) .
- 99 - SEZE S. de et RYCKEWAERT A.
La goutte.
1 vol., Paris , Expansion Scientifique Ed . (1960) .
- 100 - SPRING M., CAVUSOGIU M. , CHU Y.C. and
ARTYMOWSKA C.
Hyperuricemia and hyperglycemia in acute myocardial
infarction.
Circulation, 22, 817 (1960) .
- 101 - STREJCEK J. et KUCEROVA L.
Idiopathic hyperlipemia and gout.
Acta Rheum. Scand., 14, 95 (1968) .
- 102 - THANNHAUSER S. J.
Lipidoses, diseases of the cellular lipid metabolism.
Edited by H. A. CHRISTIAN -LONDON p. 123 (1950) .
- 103 - TREVAKS G. et LOVELL R. H.
Effect of atromid and its components on uric acid
excretion and on gout.
Ann. Rheum. Dis., 24, 572 (1965) .
- 104 - VILLA J., ROBECCHI A. et BALLABIO C. B.
La gotta ; fisiopatologica e patogenesi.
Rheumatismo , 10 , Suppl. 2, 5 (1958) .
- 105 - WOLFSON W. Q.
Liver function and serum protein structure in gout.
Ann. Int. Med., 30, 598 (1949) .

+ +

+

Vu le Président de Thèse

Professeur F. DELBARRE.

Vu le Doyen Honoraire,

Administrateur Provisoire de la
Faculté de Médecine de Paris

Professeur G. BROUET

Vue et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Professeur MALLET.

